

Aus der Klinik für Innere Medizin IV- Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. D. Fliser

**Cystatin C zur Beurteilung der präoperativen Nierenfunktion in der
Herz-Thorax-Chirurgie und als prognostischer Parameter zur Risi-
kostratifizierung für postoperative Komplikationen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

vorgelegt von: Vanessa Büscher

geb. am 29.03.1987 in Gelsenkirchen

Meiner lieben Mutter

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Zusammenfassung | 9 |
| 2 | Einleitung | 11 |
| 2.1 | Messung der renalen Funktion..... | 11 |
| 2.1.1 | Serumparameter | 11 |
| 2.1.2 | Methoden zur Bestimmung der GFR | 12 |
| 2.1.3 | Abschätzen der GFR..... | 12 |
| 2.2 | Das akute Nierenversagen..... | 14 |
| 2.2.1 | Schweregrade / Einteilungen..... | 15 |
| 2.2.2 | Prophylaxe des akuten Nierenversagens und Dialyseindikationen | 16 |
| 2.3 | Risikofaktoren für das ANV | 16 |
| 2.3.1 | Herzlungenmaschine (HLM) – Gründe für ein ANV | 16 |
| 2.3.2 | Wasser- und Elektrolyt-Haushalt | 17 |
| 2.4 | NOD..... | 18 |
| 2.5 | Euro-SCORE | 19 |
| 2.5.1 | Abschätzung des Risikos für postoperative Komplikationen und Mortalität..... | 20 |
| 3 | Material und Methoden..... | 21 |
| 3.1 | Patientengut | 21 |
| 3.2 | Einschlusskriterien | 21 |
| 3.3 | Ausschlusskriterien | 21 |
| 3.4 | Blut- und Urinentnahme..... | 21 |
| 3.4.1 | Materialgewinnung | 21 |
| 3.4.2 | Blutverarbeitung | 22 |
| 3.5 | Datenerhebung | 22 |
| 3.6 | Statistische Analyseverfahren | 24 |
| 4 | Ergebnisse | 26 |
| 4.1 | Populationsbeschreibung | 26 |
| 4.1.1 | Gesamtpopulation | 26 |
| 4.1.2 | Charakterisierung der Patienten | 27 |
| 4.1.3 | Operations-Indikation | 27 |
| 4.1.4 | Vorerkrankungen / Komorbidität | 28 |
| 4.1.5 | Medikamente..... | 28 |
| 4.1.6 | Laborparameter..... | 29 |
| 4.2 | Beurteilung der präoperativen Nierenfunktion | 30 |
| 4.2.1 | Retentionswerte und Nierenfunktion..... | 30 |
| 4.2.2 | Einfluss des Alters auf die Berechnung der GFR..... | 31 |
| 4.2.3 | Einfluss des Körpergewichts bzw. BMI auf die berechnete GFR | 32 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.3 | Perioperativ erhobene Parameter | 33 |
| 4.3.1 | Operation | 33 |
| 4.3.2 | Perioperative Mortalität | 34 |
| 4.4 | Gruppeneinteilung anhand des Auftretens eines postoperativen ANV..... | 34 |
| 4.4.1 | Häufigkeiten der Endpunkte | 36 |
| 4.4.2 | Prognoseparameter für postoperative Komplikationen | 36 |
| 4.4.1 | Präoperative Nierenparameter und deren GFR-Berechnungen | 39 |
| 4.4.2 | Einteilung der Patienten anhand von Kreatinin- und Cystatin C-Werten | 40 |
| 4.4.3 | Vergleichbarkeit präoperativer Kreatinin- und Cystatin C-Werte | 41 |
| 4.4.4 | Bedeutung der Retentionswerte und des Geschlechts für ein ANV | 43 |
| 4.4.5 | Prädiktorische Wertigkeit der präoperativ erhobenen Nierenfunktionsparameter für ANV, NOD und Tod | 44 |
| 4.5 | Bedeutung der präoperativen Nierenfunktion für Beatmungs- und Aufenthaltsdauer | 47 |
| 4.6 | Differenzen Retentionswerte prä- zu postoperativ | 48 |
| 4.6.1 | Cystatin C-Differenz prä- zu postoperativ | 48 |
| 4.6.2 | Bedeutung der Differenz des Cystatin C für das ANV | 50 |
| 4.6.3 | Bedeutung der Differenz des Cystatin C für NOD und Tod | 52 |
| 4.6.4 | Kreatinin-Differenz prä- zu postoperativ | 52 |
| 4.7 | Einfluss der präoperativen Retentionswerte und deren Differenz zum postoperativen auf das Auftreten von ANV und anderen Komplikationen | 54 |
| 5 | Diskussion | 57 |
| 5.1 | Einleitung..... | 57 |
| 5.2 | Populationsbeschreibung | 57 |
| 5.3 | Bestimmung der Nierenfunktion | 58 |
| 5.4 | Postoperative Komplikationen – präoperative Nierenfunktion | 61 |
| 5.4.1 | Akutes Nierenversagen (ANV) | 61 |
| 5.4.2 | Non-okklusive Darmischämie (NOD) | 62 |
| 5.4.3 | Postoperative Mortalität..... | 62 |
| 5.4.4 | Parameter des postoperativen Verlaufs..... | 63 |
| 5.5 | Prädiktoren postoperativer Komplikationen | 63 |
| 5.5.1 | Einfluss allgemeiner Parameter..... | 63 |
| 5.5.2 | Einfluss der Nierenfunktion allgemein | 65 |
| 5.5.3 | Einfluss des Cystatin C, des Kreatinins und der eGFR-Werte | 66 |
| 5.5.4 | Einfluss auf die Mortalität | 67 |
| 5.5.5 | Einfluss der Nierenparameter auf die Verlaufsparameter | 68 |
| 5.6 | Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit..... | 69 |

| | | |
|----------|-----------------------------------|-----------|
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 71 |
| 7 | Publikationen / Dank | 76 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Die CDK-EPI-Formel (37) | 14 |
| Abbildung 2: AKIN-Stadien (44)..... | 15 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm eingeschlossene Patienten (n=867), nachträglich ausgeschlossene (n=2), präoperativ dialysepflichtige Patienten (n=13); Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens (ANV)..... | 26 |
| Abbildung 4: Altersspezifische Aufteilung der Patienten (n = 865) | 27 |
| Abbildung 5: Altersspezifische GFR-Berechnung | 32 |
| Abbildung 6: BMI-Spezifische GFR-Berechnung des Gesamtkollektivs (n = 721)..... | 33 |
| Abbildung 7: Geschlechtsspezifische Darstellung der Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives ANV anhand des Kreatinin- bzw. Cystatin C-Wertes..... | 44 |
| Abbildung 8: ROC-Kurve ANV..... | 45 |
| Abbildung 9: Darstellung der prä- und postoperativen Cystatin C-Werte der Quartile..... | 49 |
| Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeit des ANV in den Cystatin C-Quartilen..... | 51 |
| Abbildung 11: Darstellung der Häufigkeit eines dialysepflichtigen ANV innerhalb der Quartile der Differenzen der prä- und postoperativen Cystatin C-Werte..... | 51 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|------|
| Tabelle 1: Blutentnahmezeitpunkte..... | 22 |
| Tabelle 2: Datenerhebung | 23 |
| Tabelle 3: Eigenschaften der Patientengruppe | 27 |
| Tabelle 4: Operationsindikationen | 28 |
| Tabelle 5: Vorerkrankungen / Komorbidität / entsprechender präoperativer Scorewert..... | 28 |
| Tabelle 6: Präoperative Medikamenteneinnahme..... | 29 |
| Tabelle 7: Allgemeine präoperative Laborparameter | 30 |
| Tabelle 8: präoperative Nierenparameter und Nierenfunktion..... | 31 |
| Tabelle 9: Operationsdaten (n = 852) | 33 |
| Tabelle 10: Charakteristika und Verlaufsparemeter der Gruppen | 35 |
| Tabelle 11: Häufigkeiten der Endpunkte..... | 36 |
| Tabelle 12: Univariate Analyse, signifikante Parameter | 37 |
| Tabelle 13: Multivariate Regressionsanalysen..... | 38 |
| Tabelle 14: Vergleich der präoperativen Nierenfunktion der AKIN- bzw. Endpunkt-Gruppen | 40 |
| Tabelle 15: Männer und Frauen mit normwertigem Kreatinin-Wert oder erhöhtem | 41 |
| Tabelle 16: Männer und Frauen mit normwertigem Cystatin-C oder erhöhtem | 41 |
| Tabelle 17: Darstellung der Gruppen auf der Basis des Kreatinin- bzw. Cystatin C-Wertes.. | 42 |
| Tabelle 18: AUC-Werte der Zielvariable ANV | 45 |
| Tabelle 19: AUC-Werte der Zielvariable dialysepflichtiges Nierenversagen, AKIN III mit HD | 46 |
| Tabelle 20: AUC-Werte der Zielvariable NOD | 46 |
| Tabelle 21: AUC-Werte der Zielvariable Tod | 47 |
| Tabelle 22: Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf die Krankenhausaufenthaltsdauer | 47 |
| Tabelle 23: Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf die Beatmungszeit..... | 4847 |
| Tabelle 24: Prä- und postoperative Nierenfunktionsparameter | 48 |
| Tabelle 25: Darstellung der Quartile auf der Basis der Cystatin C-Differenz | 49 |
| Tabelle 26: Eigenschaften der Population der verschiedenen Cystatin C- Quartile..... | 50 |
| Tabelle 27: Darstellung der Quartile auf Basis der Kreatinin-Differenz | 52 |
| Tabelle 28: Eigenschaften der Population der verschiedenen Kreatinin-Quartile | 53 |
| Tabelle 29: Logistische Regressionsanalyse für Cystatin C und Kreatinin sowie deren Differenzen (D) zwischen prä- und postoperativ auf die Entwicklung eines ANV | 54 |
| Tabelle 30: Logistische Regressionsanalyse für Cystatin C und Kreatinin sowie deren Differenzen (D) zwischen prä- und postoperativ auf die Entwicklung einer NOD | 55 |
| Tabelle 31: Logistische Regressionsanalyse für Cystatin C und Kreatinin sowie deren Differenzen (D) zwischen prä- und postoperativ auf die Entwicklung eines kombinierten Endpunktes (wenigstens ein Endpunkt gegeben von Tod, ANV und/oder NOD)..... | 55 |

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

| | |
|------------------|---|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| AKIN | Acute Kidney Injury Network |
| ANV | akutes Nierenversagen |
| aPTT | aktivierte partielle Thromboplastinzeit |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| AUC-Wert | Area under the curve |
| BE | base excess |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BMI | Body-Mass-Index |
| bzw. | beziehungsweise |
| CDK-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| C.-G | Cockroft Gault |
| CHE | Cholinesterase |
| CI | Clearance |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease |
| CRP | C-reaktives Protein |
| Cyst | Cystatin C |
| D | Differenz |
| d.h. | das heißt |
| ECMO | Extrakorporale Membranoxygenierung |
| EF | Ejektionsfraktion |
| eGFR | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| ESRD | End Stage Renal Disease |
| et al | et altera |
| etc. | et cetera |
| Euro-SCORE | European System for cardiac Operative Risk Evaluation |
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| gGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| HA 20% | Humanalbumin |
| Hb | Hämoglobin |
| HCO ³ | Bicarbonat |

| | |
|------------------|---|
| HD | Hämodialysetherapie |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| IABP | Intraaortale Ballonpumpe |
| ICU | intensive care unit |
| IMC | Intermediate Care |
| i.S. | im Serum |
| J. | Jahre |
| LAP | linksatriale Füllungsdruck |
| Lj. | Lebensjahr |
| Kenn-Nr. | Kenn-Nummer |
| KH | Krankenhaus |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| Kombi-Eingriff | Kombinationseingriff |
| Krea | Kreatinin |
| KST | Kreislaufstillstand |
| m | männlich |
| MDRD | Modifikation of Diet in Renal Disease |
| Max. | Maximum |
| Min. | Minimum |
| min. | Minuten |
| Mw | Mittelwert |
| n | Anzahl |
| NOD | Non-okklusive Darmischämie |
| NYHA | New York Heart Association |
| OP | Operation |
| OR | Odds Ratio |
| PAP | pulmonary arterial pressure |
| pCO ² | Kohlenstoffdioxid-Partialdruck |
| PCT | Procalcitonin |
| PDE | Phosphodiesterase |
| Post-Op | postoperativ |
| pO ² | Sauerstoff-Partialdruck |
| PPSB | Prothrombin, Prokonvertin, Stuart-Prower-Faktor, Faktor B |
| Prä-Op | präoperativ |
| proBNP | inaktives Precursorprotein-Brain Natriuretic Peptide |
| PTE | Pulmonale Thrombembolie |

| | |
|------------|---|
| Re | Rezidiv |
| RIFLE | Risk-Injury-Failure-Loss-ESRD |
| ROC-Kurve | Receiver Operating Characteristic-Kurve |
| RR | Blutdruck |
| RRT | renal replacement therapy |
| RVSP | Right Ventricular Systolic Pressure |
| SAPS-Score | Simplified Acute Physiology Score |
| Scr | Serumkreatinin |
| stabw | Standardabweichung |
| Std. | Stunden |
| TISS-Score | Therapeutic Intervention Scoring System |
| TK | Thrombozytenkonzentrat |
| u.a. | unter anderem |
| UKS | Universitätsklinikum des Saarlandes |
| usw. | und so weiter |
| v.a. | vor allem |
| vgl. | vergleiche |
| vs. | versus |
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |
| w | weiblich |
| W | Watt |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZVD | zentraler Venendruck |
| ZVK | zentraler Venenkatheter |

1 Zusammenfassung

Die eingeschränkte, präoperative Nierenfunktion wurde bereits in der Literatur als Risikofaktor für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen nach einem kardiochirurgischen Eingriff beschrieben. Im Zeitraum vom 2/10 – 3/11 wurden 865 Patienten des Universitätsklinikums des Saarlandes mit einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff in eine interdisziplinäre prospektive Studie eingeschlossen. Es wurden die präoperativen Serumkreatinin- und Cystatin C-Werte sowie die darauf basierenden, abgeschätzten, glomerulären Filtrationsraten (eGFR) bestimmt. Anschließend erfolgte eine vergleichende Untersuchung der eGFR-Werte bezüglich einer potentiellen Beeinflussung durch individuelle Faktoren wie z.B. Alter oder Körpermasse. Weiterhin wurde die prognostische Wertigkeit von Kreatinin, Cystatin C und den darauf basierenden eGFR-Formeln für die in dieser Studie gewählten primären (akutes Nierenversagen, Non-okklussive Darmischämie oder Mortalität) und sekundären Endpunkte (z.B. Beatmungsdauer) bestimmt. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die wiederholte postoperative Messung der Nierenfunktion eine Verbesserung dieser prognostischen Wertigkeit erzielen könnte.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eines Patienten je nach Verwendung von Kreatinin oder Cystatin C, unterscheidet. Insbesondere bei älteren Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion zeigen das Kreatinin und die darauf basierenden Formeln eine Tendenz zur Überschätzung der renalen Funktion. Dagegen konnte auf Basis des Cystatin C die renale Funktion einfach und zuverlässig abgeschätzt werden, insbesondere wegen der kaum vorhandenen Abhängigkeit von Alter, Körpermasse o.Ä.. Darüber hinaus zeigte der präoperative Cystatin C-Wert, im Vergleich zum Kreatinin- oder den auf Kreatinin basierenden eGFR-Werten, für alle untersuchten primären und sekundären Endpunkte eine gute prognostische Wertigkeit. Jedoch erbrachte die postoperativ wiederholte Messung von Cystatin C keine Verbesserung der prognostischen Wertigkeit. In diesem Fall zeigte sich das Kreatinin dem Cystatin C überlegen, denn die renale Funktion war während des stationären Verlaufs gut mittels Serumkreatinin zu monitoren und das Risiko für ein Nierenversagen konnte rasch erkannt werden.

Diese Ergebnisse sollten in weiteren Studien an einem Patientenkollektiv, das alle kardiochirurgischen Eingriffe umfasst, überprüft werden.

Abstract

Cystatin C to assess the preoperative renal function at the cardiothoracic surgery and as a prognostic parameter to calculate the risk of postoperative complications

In several studies impaired preoperative kidney function was a risk factor of complications after cardiac surgery. We recruited 865 patients undergoing elective cardiac surgery in an interdisciplinary prospective study from February 2010 till March 2011 at the Saarland University Hospital. Serum levels of creatinine and cystatin C were preoperatively measured and the corresponding glomerular filtration rates were calculated. These estimates of kidney function (eGFR) were comparatively analyzed with respect to potential confounders, e.g. age, body weight or sex. Furthermore, we determined the predictive value of these parameters and equations for our primary (acute kidney injury, non-occlusive mesenteric ischemia, in-hospital mortality) and secondary endpoints (ventilation time). Additionally, we explored whether repeated postoperative measurement of kidney function improves the prognostic value .

We found that eGFR may differ within the same patient using creatinine- or cystatin C-based equations. In older patients with impaired kidney function, creatinine and creatinine-based eGFR tended to overestimate kidney function compared to cystatin C. In contrast, estimation of kidney function using cystatin C seems to be more reliable, being less dependent on age, weight etc.

Moreover we could demonstrate that the predictive capacity of preoperative cystatin C for primary and secondary endpoints was superior compared to creatinine or eGFR based on creatinine. However repeated postoperative measurement of cystatin C did not enhance the predictive capacity compared to a single postoperative measurement. In this case creatinine was superior to cystatin C, because creatinine was adapted for monitoring the postoperative kidney function and for detection the risk of development an acute kidney injury.

These results need to be confirmed and evaluated in further studies including all patients undergoing cardiac surgery.

2 Einleitung

Das akute Nierenversagen ist eine häufige Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die präoperative Nierenfunktion hierbei von elementarer Bedeutung ist. Das Risiko eines postoperativen Nierenversagens steigt dabei insbesondere beim Vorliegen einer bereits präoperativ eingeschränkten Nierenfunktion. Der Bestimmung der renalen Funktion kommt daher eine zentrale Rolle zu.

2.1 *Messung der renalen Funktion*

Die Nierenfunktion besteht in der effektiven Ausscheidung von Wasser und den darin gelösten Substanzen wie Elektrolyte, wasserlösliche Toxine oder Kreatinin. Die Nierenfunktion wird definiert über die glomeruläre Filtrationsrate (21) und gibt an, wieviel Primärharn pro Zeiteinheit von der gesamten Niere filtriert wird [ml/min]. Hierfür wird die Clearance einzelner Substanzen bestimmt. Diese gibt an, welches Plasmavolumen pro Zeiteinheit von dieser Substanz gereinigt wird [ml/min]. Hierfür werden verschiedene Serumparametern eingesetzt.

2.1.1 Serumparameter

Die gängigsten Serumparameter zur Beurteilung der renalen Funktion sind das Kreatinin und das Cystatin C.

Das Serumkreatinin entstammt als Abbauprodukt des Kreatinphosphats der Muskelmasse des Körpers und wird in der Niere frei glomerulär filtriert und nur zu einem geringen Teil tubulär sezerniert. Die Konzentration im Serum hängt somit von der Produktion und der Ausscheidung ab und liegt normalerweise bei Frauen bei $< 0,9$ mg/dl und bei Männern bei $< 1,1$ mg/dl. Der geschlechtsspezifische Unterschied ergibt sich aus dem unterschiedlichen Anteil an Muskelmasse bei Männern und Frauen. Die Kreatininproduktion unterliegt vielen weiteren individuellen Faktoren, wie dem Alter des Patienten im Hinblick auf die altersbedingte Abnahme der Muskelmasse, dem Trainingszustand, ethnischer Aspekte und dem Vorhandensein von akuten oder chronischen Muskelerkrankungen (36). Das Verhältnis von Serumkreatinin zu GFR-Wert ist nicht optimal, da es keinen linearen, sondern einen exponentiellen Verlauf beschreibt. Daher ergibt sich eine diagnostische Lücke für den frühen Nierenfunktionsverlust. Dieser "Kreatinin-blinde" Bereich liegt meist oberhalb einer GFR von 50 ml/min, was bedeutet, dass eine Nierenfunktionseinschränkung erst erkannt wird, wenn ein GFR-Verlust von mindestens 50 % vorliegt.

Im Jahre 1985 wurde das Cystatin C als ein neuer Marker für die Nierenfunktionsprüfung eingeführt. Allerdings bestehen in der Literatur bisweilen noch divergente Ansichten im Hinblick auf seine Wertigkeit im Vergleich zum Kreatinin (8, 19, 26).

Cystatin C ist ein 13 kDa großes Protein und gehört zu den Cystein-Protease-Inhibitoren (Normbereich: 0,50 - 0,96 mg/l). Es wird von allen kernhaltigen Zellen des Körpers mit konstanter Produktionsrate gebildet und ist daher unabhängig von der Ernährung, dem Geschlecht, der Muskelmasse und dem Alter (nach dem 1.Lj) (24). Dem Cystatin C wird eine Schutzfunktion vor freigesetzten Enzymen aus apoptotischen oder malignen Zellen für Bindegewebszellen zugesprochen (4). Im Glomerulum erfolgt eine freie Filtration von Cystatin C mit anschließender tubulärer Resorption und Metabolisierung. Das Resultat ist eine direkte Korrelation zwischen der Serumkonzentration und der glomerulären Funktion.

Auch die Cystatin C-Konzentration unterliegt einigen Einflussfaktoren: Bei einem Tubulusschaden wird z.B. vermehrt Cystatin C im Urin ausgeschieden. Die Serumkonzentration wird weiterhin beeinflusst durch Störungen im Steroid- oder Schilddrüsenhormonhaushalt, da diese Hormone sich auf den Zellstoffwechsel und folglich auf die Cystatin C-Produktion der Zellen auswirken. Eine Zellvermehrung, wie sie bei Tumorerkrankungen oder in der Schwangerschaft vorkommen, führt ebenfalls zu einer Beeinflussung des Cystatin C-Spiegeln.

Das Cystatin C ist noch nicht überall routinemäßig in der Funktionsdiagnostik etabliert, obwohl es sich auf Grund seiner Eigenschaften als Screeningmethode für den frühen Funktionsverlust der Niere eignen würde (29).

2.1.2 Methoden zur Bestimmung der GFR

Zur Messung der Clearance wird ein Stoff benötigt, der nur frei filtriert und weder sezerniert noch resorbiert wird. Zur Verfügung stehen endogene Metabolite (Kreatinin) oder Testsubstanzen wie Inulin. Die Bestimmung der Inulinclearance setzt voraus: Die Injektion von Inulin, das Sammeln des Urins über 24 Stunden und eine Messung des Inulins im Serum am Ende der Sammelphase. Über das Verhältnis der Konzentrationen in Urin und Serum bzw. der Sammelzeit und der Urinmenge kann dann die Inulin-Clearance errechnet werden (58).

Bei der Verwendung von endogenen Metaboliten (Kreatinin) entfällt die Injektion einer Testsubstanz, wohingegen Ablauf und Auswertung der Messung identisch sind (59).

Letztlich stehen Invasivität und Fehler bei der Urinsammlung einer routinemäßigen Anwendung entgegen. Im klinischen Alltag wird die renale Funktion daher meist auf der Basis eines Kreatininwertes mittels mathematischer Formel abgeschätzt.

2.1.3 Abschätzen der GFR

Klinische Verwendung finden die GFR-Abschätzungen mit der früher häufig verwendeten Cockcroft-Gault-Formel, der MDRD-Formel, der CKD-EPI-Formel und die GFR-Berechnung mittels Cystatin C.

Die Formel nach Cockcroft und Gault berücksichtigt vier Faktoren: Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Serumkreatinin (14).

$$\text{Cl Krea} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Serumkreatinin [mg/dl]} \times 72} \quad (\times 0,85) \text{ bei Frauen}$$

Insbesondere dem Alter und dem Körpergewicht kommen bei jeweiligen Extremen mathematisch Bedeutung zu, wodurch beispielsweise die GFR von sehr schweren Menschen inadäquat hoch ausfallen dürfte, da der Muskelanteil nicht proportional dem Körpergewicht ist.

Die MDRD-Formel (Modification in Diet in Renal Disease) berücksichtigt vier Variablen: das Alter, das Geschlecht, die Hautfarbe und das Serumkreatinin (36).

$$\text{GFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 186 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203}.$$

Das Ergebnis wird multipliziert mit 0,742 bei Frauen und mit 1,21 bei farbigen Patienten.

Obschon die zugrunde liegende Studie ein großes Patientenkollektiv aufwies, war sie auf Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion zwischen 18 und 70 Jahren und ohne Diabetiker beschränkt. Entsprechend kann die Verwendung der MDRD-Formel bei nicht eingeschlossenen Gruppen, z.B. Älteren oder Nierengesunden, zu falschen Ergebnissen führen (36).

Eine weitere Möglichkeit, die GFR zu berechnen, besteht in der Verwendung der CKD-EPI-Formel, die als eine Weiterentwicklung der MDRD-Formel zu verstehen ist.

Es werden dieselben Faktoren berücksichtigt wie bei der MDRD-Formel, das Geschlecht, das Alter, die Ethnie und das Serum-Kreatinin (37) mit dem Ziel der besseren Einschätzung der Nierenfunktion mit GFR-Werten > 60 ml/min. Jedoch bringt auch diese Formel Einschränkungen und Nachteile mit sich: Ein geringer Anteil an > 70 Jährigen in der Studienpopulation macht die Anwendbarkeit der Formel auf diese Altersgruppe fragwürdig. Die größere Präzision bei GFR-Werten > 60 ml/min hat den Nachteil einer größeren Streubreite bei GFR-Werten < 60 ml/min.

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018[\text{if female}] \times 1.159[\text{if black}]$$

$\kappa = 0.7$ if female

$\kappa = 0.9$ if male

$\alpha = -0.329$ if female

$\alpha = -0.411$ if male

min = The minimum of Scr/ κ or 1

max = The maximum of Scr/ κ or 1

Abbildung 1: Die CDK-EPI-Formel (37)

Eine weitere Möglichkeit der GFR-Berechnung besteht in der Verwendung einer auf dem Cystatin C basierenden Formel

- eGFR Cyst Rodt: $\text{GRF (ml/min)} = 74,835 / \text{Cystatin C (mg/l)}^{1,333}$
- eGFR Cyst Fleischauer: Berechnung: $\text{GFR (ml/min)} = 84,69 \times \text{Cystatin C (mg/l)}^{-1,680}$

Der Vorteil dieser Formeln ist die einfache Anwendbarkeit, da sie ein Labor automatisiert berechnen kann. Weiterhin entfällt die Abhängigkeit von der Muskelmasse und dem Ernährungszustand des Patienten (57).

In einer Normalpopulation zeigte sich jedoch keine Überlegenheit der GFR-Berechnung auf Basis von Cystatin C gegenüber der auf Basis des Kreatinins (18). Auch bei GFR-Werten > 90 ml/min werden mittels Cystatin C basierter Formeln ähnlich präzise Werte bestimmt wie mit der MDRD-Formel (62). Bei Patienten mit Übergewicht ($\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$) zeigte die Cystatin C-Formel jedoch eine größere Genauigkeit als die eGFR (43), ähnliches gilt für ältere Patienten (20). Alle diese Berechnungen dienen letztlich dazu eine Nierenfunktionseinschränkung, wie das akute Nierenversagen zu detektieren.

2.2 Das akute Nierenversagen

Das akute Nierenversagen wird definiert als ein plötzlich eintretender Funktionsverlust, der über Tage anhalten kann, potentiell reversibel ist und mit einem oligurischen oder nicht oligurischen Verlauf einhergeht.

Unterschieden werden das prä-, das intra- und das postrenale akute Nierenversagen.

Das intrarenale Nierenversagen wird durch direkte Schädigung der Glomeruli oder des Tubulussystems durch vaskuläre oder renale Erkrankungen oder durch toxische Einflüsse bedingt.

Dem postrenalen Nierenversagen liegt eine Abflußbehinderung im Bereich der ableitenden Harnwege zu Grunde.

Das prärenale Nierenversagen resultiert aus einer verminderten renalen Perfusion durch Volumenverlust oder durch Vasokonstriktion.

Bei anhaltender Minderperfusion kommt es durch ischämische Schädigung des Tubulussystems zu einem fließenden Übergang vom prärenalen in ein intrarenales Nierenversagen. Die Folgen sind der Anstieg der Retentionsparameter und die Abnahme der Diurese, welche schon häufiger zur Einteilung des akuten Nierenversagens in verschiedene Schweregrade verwendet wurden.

2.2.1 Schweregrade / Einteilungen

Die erste einheitliche Definition und Einteilung des akuten Nierenversagens erfolgte nach den RIFLE-Kriterien (Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD = end stage renal disease) und unterschied 5 Schweregrade unter Berücksichtigung des Serum-Kreatinins, der GFR und der Diurese (44). Diese Einteilung wurde modifiziert, da die letzten 2 Schweregrade, Nierenfunktionsverlust > 4 Wochen und terminale Niereninsuffizienz in der Diagnostik des akuten Nierenversagens nicht verwendbar waren.

Die neue Definition der Acute Kidney Injury Network (AKIN) basiert auf dem Serumkreatinin bzw. der Diurese und beinhaltet 3 Stadien (AKIN 1 - 3).

Abbildung 2: AKIN-Stadien (44)

| AKI Criteria | Creatinine Criteria | Urine Output Criteria |
|--------------|--|---|
| Stage I | Increase of serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μ mol/L) or Increase to $\geq 150\%$ – 200% from baseline | Urine output < 0.5 ml/kg/hour for > 6 hours |
| Stage II | Increase of serum creatinine to $> 200\%$ – 300% from baseline | Urine output < 0.5 ml/kg/hour for > 12 hours |
| Stage III | Increase of serum creatinine to $> 300\%$ from baseline or Serum creatinine ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 μ mol/L) after a rise of at least 44 μ mol/L or Treatment with RRT | Urine output < 0.3 ml/kg/hour for > 24 hours or Anuria for 12 hours |

2.2.2 Prophylaxe des akuten Nierenversagens und Dialyseindikationen

Zur Vorbeugung eines akuten Nierenversagens stehen verschiedene konservative Maßnahmen zur Verfügung, wie zum Beispiel die Optimierung des Volumenhaushaltes und des Blutdrucks oder die Therapie einer Sepsis.

Als eindeutige Dialyseindikationen gelten die therapierefraktäre Hyperkaliämie oder die metabolische Azidose, die diuretikarefraktäre Volumenüberladung, die Intoxikation mit dialysablen Substanzen oder Urämiesymptome.

In der Literatur besteht bis heute Uneinigkeit über den idealen Zeitpunkt des Dialysebeginns. Es gibt vereinzelt Hinweise, dass ein relativ früher Dialysebeginn Vorteile bezüglich der Mortalität z.B. bei Patienten mit Oligurie nach einer Herzoperation, jedoch nicht im Rahmen eines Multiorganversagens (42), bietet. Ebenso gibt es Hinweise, dass ein früher Dialysebeginn bezüglich der Morbidität z.B. bei älteren Patienten (> 70 Lj.) mit präoperativen Serumkreatinin von > 2 mg/dl und einer Bypass-Operation vorteilhaft sein könnte (7).

2.3 Risikofaktoren für das ANV

Für Patienten mit einem kardiochirurgischen Eingriff werden in der Literatur u.a folgende Risikofaktoren für das postoperative akute Nierenversagen genannt: Die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion (31, 49), des Weiteren das Alter, das Rauchen und die Verwendung verschiedener Medikamente zur Kreislauf- und zur Nierenfunktionsunterstützung (52). Das Vorliegen eines postoperativen ANV hat zudem einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf des Patienten. So beschreibt Vieira, dass Patienten mit einem ANV eine längere Verweildauer auf der Intensivstation haben, länger einer invasiven Beatmung bedürfen und, dass ein ANV mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist (67). Somit werden die Risikofaktoren für das ANV, wie die präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion, zu indirekten Risikofaktoren für z.B. eine längere Beatmungszeit (68). Auch der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wurde als ein Risikofaktor für das postoperative ANV nach kardiochirurgischem Eingriff identifiziert (52).

2.3.1 Herzlungenmaschine (HLM) – Gründe für ein ANV

Der Einsatz der HLM ermöglicht das Operieren am stillstehenden Herzen und ist somit Voraussetzung für einige Operationen, wie z.B. dem konventionellen Klappenersatz. Die Aufgaben der HLM sind: Der Ersatz des Herzens durch eine Pumpe und der Ersatz der Lunge mittels Oxygenator. Durch den Einsatz der HLM ergeben sich peri- und postoperative pathophysiologische Veränderungen, die zum Teil einen Einfluss auf die Nierenfunktion haben.

Der Oxygenator ist für den Gasaustausch verantwortlich und sorgt für eine ausreichende Sauerstoffversorgung während der Operation. Mit Hilfe eines Wärmeaustauschers wird das Blut gekühlt, was ein Operieren in Hypothermie (18 - 22°C) ermöglicht. Dadurch kann der Sauerstoff-Verbrauch u.a. des Herzens und des Gehirns reduziert werden, so dass ein Operieren ohne Blutfluss für ca. 30 Minuten möglich wird. Mit dem Ende der Operation kommt es zu einer Wiedererwärmung des Körpers mit konsekutiver Vasodilatation und systemischem Blutdruckabfall. Zudem stellt die Pumpe einen kontinuierlichen Blutfluss her, was häufig einen verminderten arteriellen Mitteldruck im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert bedingt. Weiterhin kommt es durch den Kontakt des Blutes mit den Oberflächen der HLM kommt zu einer Mediatoren-vermittelten Vasodilatation. In der Summe können diese Mechanismen zu einer Minderperfusion der Nieren führen (2). Kurzfristig ergibt sich ein Abfall der GFR, und gleichzeitig besteht eine verringerte Sauerstoffversorgung der tubulären Zellen, was zu einem ischämischen Tubuluszellschaden führen kann (2). Auch der Dauer des Einsatzes der HLM wird ein Einfluss auf die perioperative renale Schädigung zugeschrieben, denn entsprechend der Dauer kann eine Zunahme der Marker für eine tubuläre Schädigung festgestellt werden (10).

Des Weiteren kann die Verwendung der HLM eine postoperativ erhöhte Blutungsneigung durch eine von ihr ausgelöste Thrombozytenfunktionsstörung, Fibrinolyse und den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bedingen (51).

Bei der Verwendung der HLM kommt es zu einem vermehrten Anfall von Hämoglobin und Myoglobin. Das Hämoglobin entsteht im Rahmen einer mechanischen Hämolyse durch Scherkräfte, das Myoglobin wird durch Zelluntergang bei Minderperfusion der Muskulatur bedingt durch den verminderten Mitteldruck und mechanisch / traumatisch im Zuge der Operation freigesetzt. Beide Moleküle bilden im Tubulussystem der Niere Präzipitate, die nephrotoxisch im Sinne einer Freisetzung von Sauerstoffradikalen oder renaler Zytokine wirken und somit eine postoperative renale Schädigung begünstigen (5, 27).

2.3.2 Wasser- und Elektrolyt-Haushalt

Ein weiterer Risikofaktor für das postoperative Nierenversagen stellt die durch die Operation bzw. die intensivmedizinische Versorgung bedingte zum Teil massive Verschiebungen im Wasser- und Elektrolythaushalt dar.

Die Operation am nicht schlagenden Herzen bedarf neben der HLM einer Kardioplegie mittels Injektion einer hochmolaren Kaliumlösung. Am Ende der Operation gelangen die Kaliumionen über den Blutstrom in den restlichen Körper und werden dort fast vollständig in Körperzellen aufgenommen. Es führt zu einem transzellulären Kationenaustausch mit Absenkung des Serum-pH.

Der Gebrauch der HLM bedingt eine Komplementsystemaktivierung, die eine Kapillarleckage induziert und folglich mit einer Verringerung des Serum-Albumins und einem Abfall des onkotischen Druckes einhergeht. Dies führt zu Volumenverschiebungen zwischen den Kompartimenten mit Abnahme des Intravasalvolumens. Die Folgen sind Blutdruckabfälle und Ödeme. Diese entstehen zunächst an den Stellen mit niedrigem Gewebedruck (v.a. Hände, Füße), später folgen generalisierte Ödeme (Anasarka) bzw. ein Lungenödem. Gleichzeitig zeigt sich häufig ein intravasaler Volumenmangel mit entsprechend niedrigem Blutdruck. Diesem wird teilweise mittels Volumengabe begegnet, wodurch es aber zu einer weiteren Expansion der Ödeme kommt. Bei sich hierunter verschlechternder respiratorischer Situation wird mittels Diuretikatherapie versucht, diese Volumenbelastung zu verbessern. In der Summe führen die vorgenannten ausgeprägten Verschiebungen des Volumenhaushaltes zu einer weiteren Schädigung der Nieren, was das relativ häufige Auftreten des ANV nach einer Operation unter Einsatz der HLM erklärt.

Neben renalen Komplikationen können postoperativ auch weitere teils schwerwiegende Komplikationen wie Sepsis bei Wundheilungsstörungen, ein Schock mit Multiorganversagen oder auch eine NOD auftreten. Stellvertretend für schwere Komplikationen wurde in dieser Arbeit die NOD als Endpunkt gewählt.

2.4 NOD

Die Non-okklusive Darmischämie (NOD) ist definiert als eine durch Vasokonstriktion der Mesenterialarterien bedingte Ischämie des Dün- oder Dickdarms (40) und wurde in der Literatur zum ersten Mal 1958 beschrieben (17). Verursacht wird diese Vasokonstriktion durch eine Reduktion des Herzzeitvolumens, wie sie im Schockgeschehen oder im Anschluss an eine Herzoperation mit HLM entstehen kann. Im Laufe der Zeit wurden weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer NOD identifiziert, z.B. die Operationsindikation (Klappenersatz, kombinierter Eingriff mit Klappenersatz und Bypass-Operation), eine vorbestehende Nierenerkrankung sowie postoperatives ANV, eine EF < 30 % (9), die Einnahme von Diuretika, das Alter des Patienten > 70 Jahre und postoperative Faktoren, wie der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe oder ein erhöhtes Serum-Laktat von > 5 mmol/l (23). Die NOD ist eine schwerwiegende Komplikationen nach einer Herzoperationen, da sie mit einer erheblichen Mortalitätsrate einher geht (16). Die Diagnose der NOD erfolgt mittels Angiografie, wodurch gleichzeitig der Schweregrad abgeschätzt werden kann. Die Diagnosekriterien der NOD divergieren in der Literatur: Blutfluss < 50 % des erwarteten Wertes mit radiologischen Anzeichen einer Vasokonstriktion (13) oder auf der Basis der verschlossenen Anteile, wodurch gleichzeitig auch der Schweregrad festgelegt wurde (32).

Auch die Indikation zur Angiografie unterscheidet sich in den verschiedenen Studien: plötzlich einsetzende Abdominalschmerzen (13), klinische und radiologischen Anzeichen eines paralytischen Ileus oder erhöhte Laktat-Werte (32). Ebenso divergent sind die beschriebenen Therapieoptionen: Intraarterielle Papaverin-Infusion (28), Infusion von Prostaglandin E1 (13) oder die explorative Laparotomie.

Ungeachtet hiervon liegt die Mortalitätsrate in allen Studien sehr hoch (1, 9). Die unterschiedlichen Diagnosekriterien haben zudem die Vergleichbarkeit der Studien in der Vergangenheit stark eingeschränkt. Dieses Problem soll durch die erst kürzlich publizierten angiografischen Diagnosekriterien zukünftig vermeiden werden (46).

2.5 Euro-SCORE

Die präoperative Abschätzung von Komplikationen (ANV oder NOD) oder gar der postoperativen Mortalität ist ausgesprochen wichtig, um das operative Risiko im Vergleich zu einem nicht-operativen Therapieansatz individuell besser beurteilen zu können. Vor diesem Hintergrund wurde der Euro-SCORE entwickelt mit dem primären Ziel, die perioperative 30-Tage-Mortalität abschätzen zu können.

1999 wurde der Euro-SCORE I veröffentlicht (47). Dieser besteht aus 17 Einzelfaktoren, wie der zugrundeliegenden kardialen Situation (EF, Infarkt, etc.), der Art der Operation (Klappe, Bypass, Kombination, etc.), aber auch Angaben zu Alter oder dem Gesundheitszustand (u.a. COPD). Diese Faktoren werden bei der Berechnung des Scores unterschiedlich stark gewichtet. Ein Eingriff an der thorakalen Aorta hat z.B. einen größeren Einfluss auf die erwartete Frühmortalität als das Alter oder das Geschlecht des Patienten (55).

Interessanterweise geht in die Berechnung des Euro-SCORE I nicht die Nierenfunktion, sondern nur der präoperative Kreatininwert ein, falls dieser $> 2,27 \text{ mg/dl}$ ($> 200 \mu\text{mol/l}$) ist. Dadurch kann es insbesondere bei Patienten mit geringer Muskelmasse zu einer Fehleinschätzung kommen. Eine präoperativ vorbestehende verminderte Nierenfunktion wurde als ein wesentlicher Risikomarker für die Entwicklung postoperativer Komplikationen identifiziert (15). Zudem konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die ein ANV entwickeln, eine deutliche Zunahme der Mortalität besteht, insbesondere wenn das ANV im Rahmen eines Multiorganversagens auftritt (56).

In der Literatur wird jedoch häufig beschrieben, dass die erwartete Mortalitätsrate gemäß dem Euro-SCORE I über der tatsächlichen lag (3, 64). Die verbesserten Operationstechniken und die Weiterentwicklungen im Bereich der Intensivmedizin haben in den vergangenen Jahren zu einer Reduktion der Mortalitätsrate geführt, so dass der Euro-SCORE I meist eine um den Faktor 2 überschätzte Mortalität ergibt.

Dies wurde zum Anlass genommen, einen neuen Euro-SCORE II zu entwickeln (35, 48). Dieser unterscheidet sich vom Euro-SCORE I in folgenden Punkten: Anstelle des Kreatinins wird die renale Funktion, gemessen anhand der Cockcroft-Gault-Formel, verwendet. Die Operationsindikationen werden detaillierter aufgeschlüsselt. Des Weiteren kann nun das NYHA-Stadium angegeben werden, und auch ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus geht in die Berechnung mit ein (48). In der Literatur findet man erste Hinweise darauf, dass der Euro-SCORE II eine exaktere Aussage über die Mortalitätsrate macht (6).

2.5.1 Abschätzung des Risikos für postoperative Komplikationen und Mortalität

Obwohl der Euro-SCORE eigentlich zur Abschätzung der Mortalität entwickelt worden war, kann dieser auch zur Abschätzung des Risikos der verschiedenen postoperativen Komplikationen, wie einem ANV oder einer langen Beatmungsdauer, verwendet werden (6, 45). In der Literatur wird eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Entstehung einzelner Komplikationen beschrieben. Für das ANV nach einem kardiochirurgischen Eingriff wurden je nach Studie bis zu 15 verschiedene Risikofaktoren beschrieben (31, 49, 52). Bei dieser großen Anzahl an Risikofaktoren fällt es schwer, die wesentlichen zu identifizieren und an Hand derer das Risiko eines jeden Patienten abzuschätzen.

Ziel dieser Arbeit war daher die Identifikation von bedeutenden Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff, wobei nur diejenigen Parameter untersucht wurden, die im klinischen Alltag leicht erhoben werden konnten.

Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der präoperativen Nierenfunktion und deren Bedeutung für die Entwicklung eines postoperativen ANV und anderer Komplikationen. In einem ersten Schritt sollte daher die Nierenfunktion abgeschätzt werden. Dazu erfolgte ein Vergleich der zur Einschätzung der renalen Funktion verwendeten, gängigen Methoden. In einem zweiten Schritt sollte dann untersucht werden, welcher dieser laborchemischen Routineparameter, bzw. welche eGFR eine besonders hohe prognostische Aussagekraft für die Abschätzung verschiedener postoperativer Komplikationen besitzt.

Im Idealfall sollte ein präoperativer Parameter gefunden werden, anhand dessen sehr einfach das postoperative Risiko von Komplikationen nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff abgeschätzt werden kann.

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

Diese interdisziplinäre Studie wurde an Patienten, die sich einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff am Universitätsklinikum des Saarlandes unterzogen, durchgeführt. Ziel war es, Risikofaktoren für die Entstehung von postoperativen Komplikationen nach diesen Eingriffen zu identifizieren, wobei ein besonderes Augenmerk auf der Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens lag.

Nach Erhalt des Ethik-Votums mit der Kenn-Nr.: Ha 199/09 konnte die Studie im Zeitraum vom 02/10 - 03/11 an den Patienten der Herz-Thorax-Chirurgie des UKS durchgeführt werden.

3.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

Volljährigkeit, Vorliegen einer unterzeichneten Einverständniserklärung, Operationsspektrum: Aortokoronarerbypass, Aortenklappenrekonstruktion/ -ersatz (biologisch, mechanisch, apikal) Mitralklappenrekonstruktion/ -ersatz, Trikuspidalklappenrekonstruktion, ROSS-OP, Vitienkorrektur (VSD-Verschluss), pulmonale Thrombemboliektomie, Aortenaneurysma, Aortendissektion, kombinierte Eingriffe und Rezidiv-Operationen.

3.3 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit folgenden Kriterien:

Alter < 18 Jahren, Ablehnung der Studie, Aufklärung war nicht adäquat möglich (z.B. Notfall, bei Nacht etc.) und die Operationsindikationen: Infrarenales Bauchaortenaneurysma und thoraxchirurgische Eingriffe wie Lungentransplantationen, Tumorresektionen etc.

3.4 Blut- und Urinentnahme

3.4.1 Materialgewinnung

1. Die Blutentnahme erfolgte im Rahmen der medizinischen Versorgung durch die Stationsärzte oder das Pflegepersonal. Die Auswertung der Blutproben wurde, wie bei allen Patienten, auch denen, die nicht in der Studie eingeschlossen wurden, im Zentrallabor des UKS vorgenommen.
2. Für die Studie sollte an definierten Zeitpunkten Blut entnommen werden, vgl. Tabelle 1.

Die Blutentnahmen erfolgten über einen bereits vorhanden Zugang (ZVK / arteriell). Der Urin wurde unsteril dem Dauerkatheter des Patienten entnommen oder gegebenenfalls als Mittelstrahlurin erhalten. Sämtliche Proben wurden auf Eis gelagert und anschließend direkt verarbeitet.

Tabelle 1: Blutentnahmezeitpunkte

| Bezeichnung | Zeitraum | Patientenkollektiv |
|-------------|---|---|
| Prä-OP | Am Morgen der Operation nach der Anästhesieeinleitung und vor dem Hautschnitt im Vorbereitungs- bzw. Operationssaal | Alle Patienten gemäß den Einschlusskriterien |
| Tag 0 | 0 - 24 Stunden nach OP | Alle Patienten, am Morgen nach der Operation |
| Tag 3 | 48 - 72 Stunden nach OP | Nur die Patienten, die noch intensivpflichtig waren |
| Tag 10 | 216 - 240 Stunden nach OP | Nur die Patienten, die noch intensivpflichtig waren |

3.4.2 Blutverarbeitung

Im Labor wurden die entnommenen Blutproben zentrifugiert, dabei wurde für das Serum im Voraus eine 20 minütige Gerinnungszeit eingehalten.

Die Zentrifugation erfolgte für 10 Minuten bei 4°C mit 2800 Umdrehungen / Minute in einem Modell der Firma Thermo Electron Corporation (Heraeus, Labofuge 400R Centrifuge, 760 W, Baujahr 2007).

Die weitere Verarbeitung des Blutes wurde patientengetrennt durchgeführt, so dass ein Teil der zentrifugierten Blutproben kurzzeitig im Kühlschrank bei 4°C zwischengelagert wurde.

Das Abpipettieren des Probenmaterials erfolgte mit 1000 µl Pipetten der Firma Gilson (PIPET-MAN ® neo Seriennummer: DN51518 und DN51519) und Pipettenspitzen der Firma SARSTEDT (Biosphere®, Filter Tips No./REF 70.762.211, 1000 µl blue [sterile, non-pyrogenic, DNA-free, RNase-free, ATP-free] in Mirco tube 1,5 ml (Ref: 72.690.001 SARSTEDT) und Micro tube 2 ml (Ref: SARSTEDT).

Die Proben wurden bei -80°C gelagert (New Brunswick scientific, Ultra low temperature freezer U725-86 innova®, Seriennummer:1005-6237-1109).

3.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Anamnese sowie ergänzend aus den Krankenakten. Daher sind die Datensätze nicht bei allen Patienten vollständig. Bei der Betrachtung einzelner

Aspekte werden daher nur diejenigen Patienten berücksichtigt, von denen die entsprechenden Informationen nachvollziehbar vorlagen.

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe einer Access Datenbank. Präoperativ wurden Werte wie Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Aufnahme, Entlassung u.a. festgehalten, ebenso wie die relevanten Vorerkrankungen, die Medikation, die klinischen und laborchemischen Untersuchungsergebnisse.

Am ersten, 3. und 10. postoperativen Tag, je nach Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, wurden Parameter des postoperativen Intensivaufenthaltes erfasst, wie z.B. SAPS II-Score, Beatmungsmodi, Transfusionsbedarf, Dialyse etc. Aus diesem Grund wurden die Parameter zumindest am ersten postoperativen Tag von allen Patienten erhoben. Auch am Tag der Entlassung erfolgte eine Datenerhebung, die u.a die Entlassart (nach Hause, in eine Reha-Klinik) und die neue Medikation enthielt.

Nähere Informationen siehe Tabelle 2

Tabelle 2: Datenerhebung

| Prä-OP | Post-OP Tag 1 / 3 /10 | Entlassung |
|---|--|--|
| Patientenname Geburtsdatum | Beatmungsdauer Beatmungsmodus | Entlassungsdatum |
| Größe & Gewicht | pO ² (< 70), pCO ² (> 60) | Aufenthaltsdauer |
| Aufnahmedatum | Sättigung: <ul style="list-style-type: none"> • Zentralvenös • Gemischtvenös | Tage auf der Intensivstation Tage auf der Wachstation |
| Operation <ul style="list-style-type: none"> • Kombi-Eingriff? • Re- Eingriff ? | Externer Schrittmacher? Sinusrhythmus? | Abgangsart: <ul style="list-style-type: none"> • in Reha • Nach Hause • Verlegung intern • Verlegung extern • Tod |
| RR, Herzfrequenz <ul style="list-style-type: none"> • Sinusrhythmus? • EF | ZVD, LAP | EF |
| Herzinsuffizienz | RR syst. < 80 ? | Dialyse post-OP? |
| PAP (syst., diast., mittel) | IABP ECMO | |
| Lungenerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • COPD • Asthma | PAP (syst., diast., mittel) HZV | |
| Nikotinabusus | Katecholamine: <ul style="list-style-type: none"> • Noradrenalin • Dopamin • Corotrop • Levosimendan • Adrenalin | |
| Niereninsuffizienz <ul style="list-style-type: none"> • Dialyse? | BGA: <ul style="list-style-type: none"> • pH < 7,2 • Laktat > 5, > 10 • HCO³ < 15 • BE > 5, > - 5 | |

Fortsetzung Tabelle 2

| Prä-OP | Post-OP Tag 1 / 3 /10 | Entlassung |
|--|--|------------|
| Tumoranamnese | Diurese ml/24h | |
| Entzündliche Erk. | Kolloide ml/24h Kristalloide ml/24h Freies Wasser ml/24h | |
| Euro-SCORE, logEuro | Dialyse? Dialysegrund Beginn nach OP [h] | |
| ASA-Stadium | Blutverlust ml/24h | |
| NYHA-Stadium | Blutprodukte: <ul style="list-style-type: none"> • EK [Anzahl] • TK [Anzahl] • FFP • PPSB [IE] • Fibrinogen [g] • HA 20 % [ml/24h] | |
| | Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> • Re-Thorakotomie • NOD • Re-Intubation • Reanimation • Tod • Sonstige | |
| | TISS-Score, SAPS-Score | |
| Medikamente: Beta-Blocker, Diuretikum, ACE-Hemmer, Angiotensin 1-Blocker, Amiodaron, Aspirin, Marcumar, Statine, Antiinfektiva, Endothelinantagonist | | |
| Labor: Hb, Leukozyten, Thrombozyten, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, GFR (MDRD-Formel) Gamma-GT, GOT, GPT, CHE, Albumin, Bilirubin, Quick, aPTT, pro-BNP, Cystatin C, Procalitonin | | |

Bezüglich der Medikation der Patienten vor der Operation ist zu berücksichtigen, dass die jeweils zu diesem Zeitpunkt tatsächliche Medikation gewertet wurde. Wurde eine im Vorfeld der Operation bestandene Marcumar / ASS-Therapie pausiert, blieb sie daher bei der präoperativen Medikation unberücksichtigt.

Die in die Studie eingegangenen Laborparameter wurden im Rahmen der klinischen Versorgung erhoben und folglich im Zentrallabor des UKS bestimmt.

3.6 Statistische Analyseverfahren

Bei der tabellarischen Darstellung der erhobenen Daten wurde bei den konstanten Variablen, wie dem Alter, das Gewicht etc. jeweils der Mittelwert bzw. der Median mit der Standardabweichung berechnet. Bei den kategorischen Variablen, wie dem Geschlecht oder den ver-

schiedenen Vorerkrankungen etc. wurde der jeweilige prozentuale Anteil erhoben. Ein Vergleich der konstanten Variablen wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test und einer der kategorischen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test durchgeführt. Zur Überprüfung, ob ein Zusammenhang zwischen den konstanten Variablen besteht, wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient angewandt.

Die prädiktorische Wertigkeit der präoperativ erhobenen Nierenfunktionen für ANV, NOD und Tod wurde mittels ROC-Analyse berechnet und als ROC-Kurve dargestellt. Die dabei verwendeten optimalen Cut-off-Werte des präoperativen Kreatinins und des Cystatin C sowie der verschieden berechneten GFR-Werte wurden mit Hilfe des Youden's Index berechnet.

Um zu untersuchen, ob ein Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Beatmungszeit besteht, erfolgte eine lineare Regressionsanalyse. Ob ein Einfluss derer auf die Entwicklung eines postoperativen ANV oder einer anderen Komplikation besteht, wurde anhand einer binär logistischen Regressionsanalyse untersucht. In verschiedenen Modellen wurde zudem der Einfluss verschiedener Variablen wie Alter, Geschlecht, etc. untersucht.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPSS 20.0 durchgeführt. Als statistisch signifikant galten Two-sided p-values $< 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Populationsbeschreibung

4.1.1 Gesamtpopulation

In dem Zeitraum vom 2/10 – 3/11 wurden auf der Herz-Thorax-Chirurgie 1272 Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren operiert, von denen 867 in die Studie eingeschlossen wurden. 405 Patienten konnten nicht aufgenommen werden, da sie den Einschlusskriterien nicht entsprachen bzw. notfallmäßig nachts oder an Feiertagen operiert wurden.

Im Verlauf der Studie mussten 2 Patienten der Studie wieder entnommen werden, da in einem Fall bei erneuter Prüfung die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllten wurden und im anderen Fall die Operation kurzfristig abgesetzt wurde. Insgesamt ergibt sich damit eine Studienpopulation von 865 Patienten.

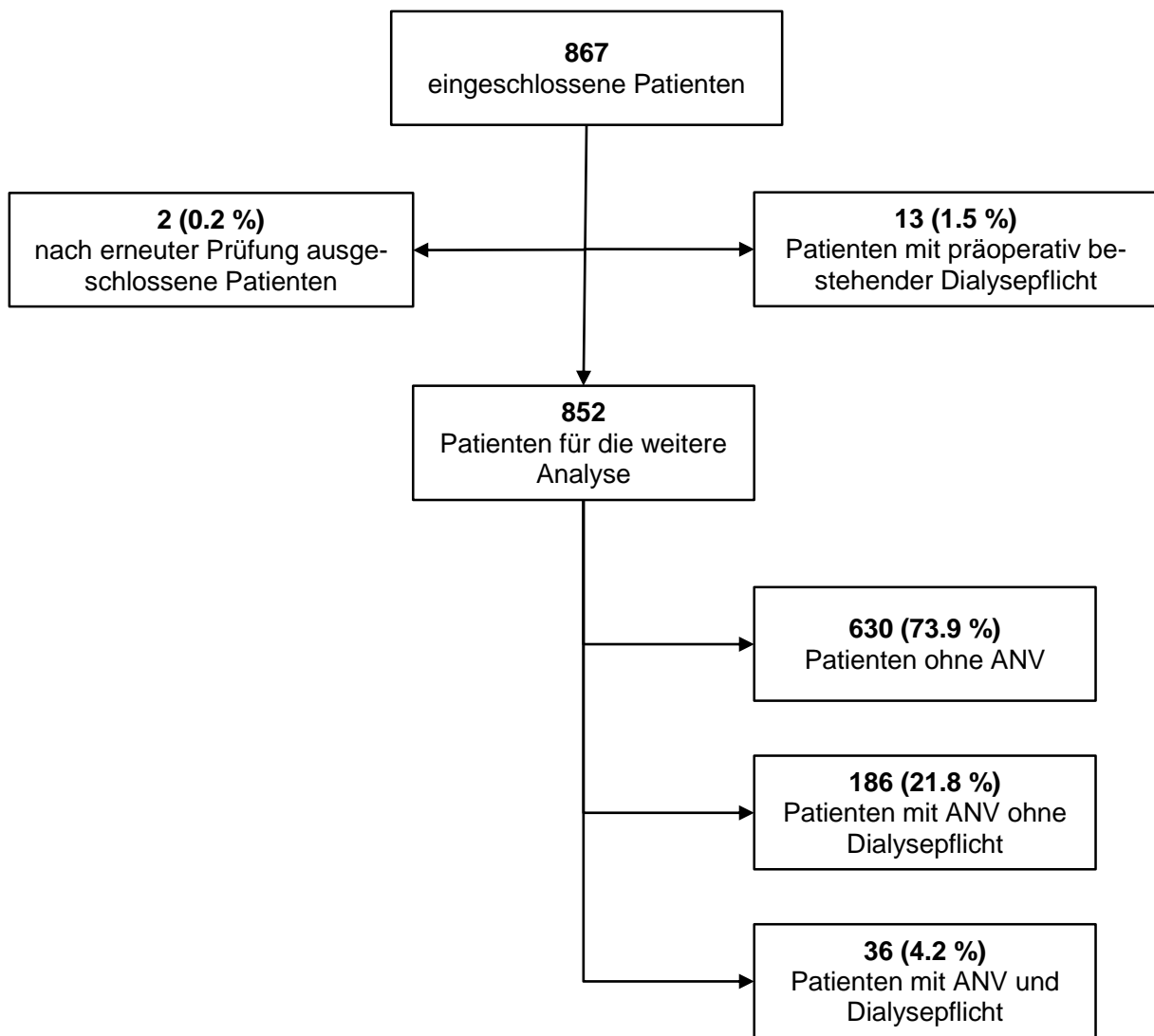


Abbildung 3: Flussdiagramm eingeschlossene Patienten (n=867), nachträglich ausgeschlossene (n=2), präoperativ dialysepflichtige Patienten (n=13); Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens (ANV).

4.1.2 Charakterisierung der Patienten

In die Studie wurden 593 männliche und 272 weibliche Patienten im Alter von 19 - 88 Jahren aufgenommen, das Durchschnittsalter betrug 63,5 Jahre. Das Gewicht und die Größe lagen im Mittel bei 82 kg und 1,72 m, was einem durchschnittlichen BMI von 27,7 kg/m² entspricht. Vgl. Tabelle 3.

Tabelle 3: Eigenschaften der Patientengruppe

| | Alter [Jahre] | Größe [m] | Gewicht [kg] | BMI [kg/m ²] |
|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| Mw ± [stabw] | 63,5 ± 14,5 | 1,72 ± 9,5 | 82,3 ± 15,6 | 27,7 ± 4,6 |
| Minimum | 19,0 | 1,45 | 40,0 | 16,5 |
| Maximum | 88,0 | 2,02 | 143,0 | 47,3 |

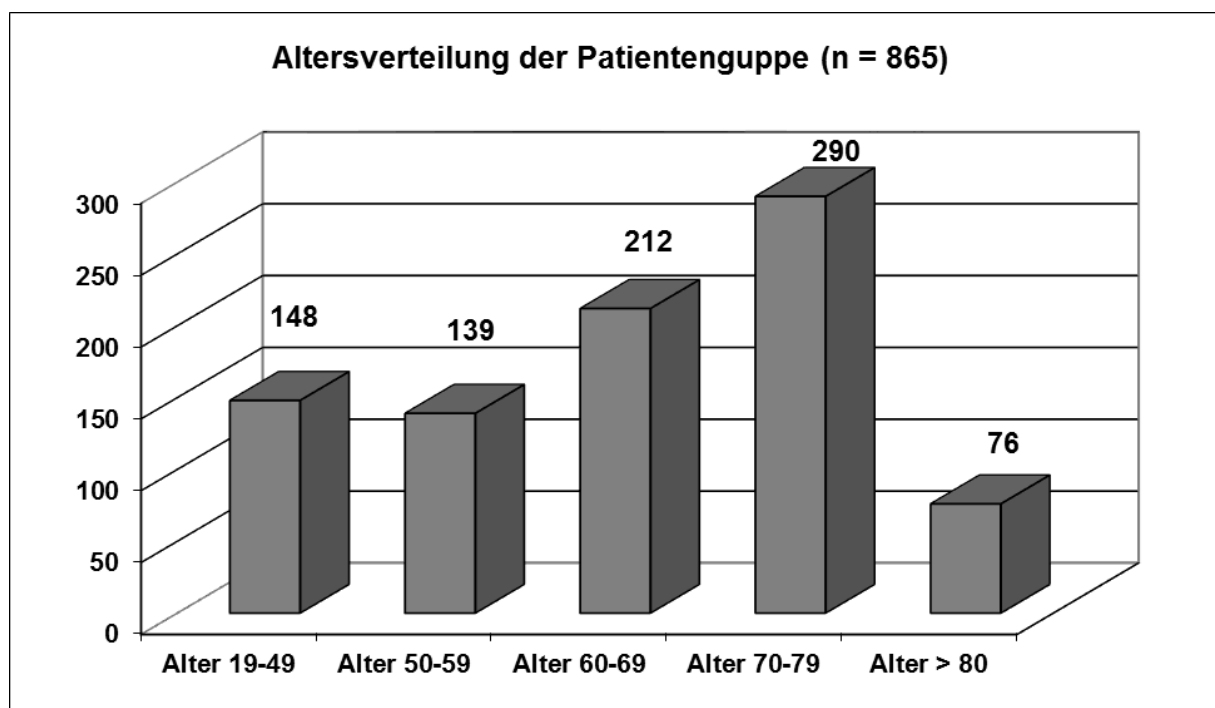


Abbildung 4: Altersspezifische Aufteilung der Patienten (n = 865)

4.1.3 Operations-Indikation

Entsprechend den Einschlusskriterien der Studie, waren die Operations-Indikationen überwiegend Vitien und koronare Revaskularisationen, in nur 29 Fällen eine pulmonale Thrombemboliektomie (PTE) bzw. in 14 Fällen eine Endokarditis. Insgesamt waren 284 Operationen Kombinationseingriffe, wobei meistens die Korrektur eines Vitiums mit einem Bypass und / oder einem Aortenersatz kombiniert wurde. In 108 Fällen wurde eine Reoperation durchgeführt. Vgl. Tabelle 4

Tabelle 4: Operationsindikationen

| Operationsindikation | Anzahl der Patienten (n = 865) | Anteil an Gesamt (n = 865) |
|------------------------------|---|---------------------------------------|
| Vitium | 604 | 69,8 % |
| Bypass | 327 | 37,8 % |
| Kombinationseingriffe | 284 | 32,8 % |
| Aortenersatz | 251 | 29,0 % |
| Reoperationen | 108 | 12,5 % |
| PTE | 29 | 3,4 % |
| Endokarditis | 14 | 1,3 % |

4.1.4 Vorerkrankungen / Komorbidität

Bei 13 Patienten bestand bereits im Vorfeld eine Dialysepflicht, so dass diese Patienten bei der weiteren Analyse der Daten nicht einbezogen wurden.

An weiteren Vorerkrankungen wurden berücksichtigt u.a eine arterielle Hypertonie, eine pulmonale Hypertonie, eine KHK, eine Herzinsuffizienz mit NYHA-Stadium und kardiale Arrhythmien. Vgl. Tabelle 5.

Tabelle 5: Vorerkrankungen / Komorbidität / entsprechender präoperativer Scorewert

| Vorerkrankungen / Komorbidität | Anzahl der Patienten (n = 852) | Anteil an Gesamt (n = 852) |
|---|---|---------------------------------------|
| Arterielle Hypertonus | 750 | 88,0 % |
| Herzinsuffizienz | 736 | 86,4 % |
| NYHA 0 | 44 | 5,2 % |
| NYHA 1 | 24 | 2,8 % |
| NYHA 2 | 95 | 11,2 % |
| NYHA 3 | 632 | 74,2 % |
| NYHA 4 | 57 | 6,7 % |
| KHK | 366 | 43,0 % |
| Pulmonale Hypertonus | 200 | 23,5 % |
| Diabetes mellitus | 146 | 17,1 % |
| Insulinpflichtiger Diabetes | 50 | 5,8 % |
| Kardiale Arrhythmien | 131 | 15,4 % |
| COPD | 63 | 7,4 % |
| Tumorerkrankung | 63 | 7,4 % |
| Schlaganfall | 33 | 3,9 % |
| Asthma bronchiale | 6 | 0,7 % |
| Euro-SCORE I = 8,6% | 839 | 98,5 % |
| ASA 3 | 731 | 85 % |
| ASA > 3 | 102 | 11,9 % |

4.1.5 Medikamente

Im Vorfeld wurde die Dauermedikation jedes Patienten erfasst, jedoch wurden nur die unten stehenden Medikamente in die Auswertung mit aufgenommen. Der niedrige Anteil von ASS oder Marcumar ist überwiegend dem Pausieren zum Zeitpunkt der Erhebung geschuldet.

Vgl. Tabelle 6.

Tabelle 6: Präoperative Medikamenteneinnahme

| Medikamente | Anzahl der Patienten (n = 852) | Anteil an Gesamt (n = 852) |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|
| Beta-Blocker | 563 | 66,1 % |
| ACE-Hemmer | 483 | 56,7 % |
| Diuretikum | 397 | 46,6 % |
| Statine | 261 | 30,6 % |
| ASS | 261 | 30,6 % |
| Kalziumantagonist | 135 | 15,9 % |
| Marcumar | 79 | 9,3 % |
| AT1-Blocker | 59 | 6,9 % |
| Amiodaron | 19 | 2,2 % |
| Endothelinantagonist | 8 | 0,9 % |
| PDE-5-Hemmer | 5 | 0,6 % |

Die häufigsten Dauermedikationen waren mit ca. 66 % der Beta-Blocker, mit ca. 57 % der ACE-Hemmer und mit ca. 47 % ein Diuretikum; dies spiegelt den hohen Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz in der Studienpopulation wider.

4.1.6 Laborparameter

Bei allen Patienten wurde gemäß dem Standard präoperativ eine Laboruntersuchung durchgeführt. Exemplarisch werden die Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, Procalcitonin), der Hb und die Thrombozyten sowie die Gamma-GT als Leberparameter und das proBNP als Indikator für die Herzinsuffizienz in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7: Allgemeine präoperative Laborparameter

| Parameter | Normbereich | Mittelwert \pm stabw | Minimun-Maximum | Anzahl (n) |
|---------------------------------------|--------------------------|--|----------------------------------|--------------------|
| Hämoglobin [g/dl] | 14 -18 (m) 12 -16 (w) | 14,2 \pm 1,8 (m) 12,9 \pm 1,7 (w) | 7,7 – 19,1 (m) 7,7 – 17,2 (w) | 586 (m) 266 (w) |
| Thrombozyten/μl | 140.000-400.000/ μ l | 231,2 \pm 70,4 | 20,0 – 613,0 | 852 |
| CRP [mg/l] | < 5 | 11,2 \pm 27,1 | 0,0 – 256,4 | 852 |
| Leukozyten/μl | 4.000-10.000/ μ l | 7,7 \pm 4,0 | 3,1 – 65,7 | 852 |
| PCT [ng/ml] | bis 0,5 | 0,2 \pm 3,4 | 0,0 - 89,9 | 704 |
| proBNP [pg/ml] | altersabhängig | 1575,4 \pm 3813,6 | 5,0 – 67.490,0 | 662 |
| gGT [U/l] | < 60 (m) < 40 (w) | 62,4 \pm 80,6 50,3 \pm 56,4 | 11,0 – 911,0 8,0 – 534,0 | 575 263 |

Die Blutbildparameter (Hb, Thrombozyten, Erythrozyten) liegen allesamt im Normbereich. Das Procalcitonin ist im Mittel normwertig, allerdings liegen auch durchaus vereinzelt erhöhte Werte vor, ähnlich verhält es sich mit dem CRP. Das entspricht der geringen Anzahl an Endokarditiden als Operationsindikation.

Die gGT-Werte liegen im Mittel über der Norm, bei auffällig großer Spannweite der Maximalwerte.

Ein Schwerpunkt der Auswertung lag auf der Beurteilung der renalen Funktion, weshalb die hierfür relevanten Parameter gesondert aufgeführt werden.

4.2 Beurteilung der präoperativen Nierenfunktion

4.2.1 Retentionswerte und Nierenfunktion

Es erfolgte bei allen Patienten die routinemäßige Erhebung der Kreatinin- und der Harnstoffkonzentration im Blut und aus verschiedenen Gründen nur bei 721 Patienten zusätzlich die Bestimmung des Cystatin C-Wertes. Auf deren Basis wurde mit Hilfe der verschiedenen Formeln die GFR präoperativ berechnet, wie in Tab. 8 gezeigt.

Im weiteren Verlauf wurden alle sich auf die Retentionsparameter und Nierenfunktionsberechnungen beziehenden Daten anhand der 721 Patienten erhoben, von denen sowohl ein Kreatinin-Wert und ein Cystatin C-Wert vorlag.

Tabelle 8: präoperative Nierenparameter und Nierenfunktion

| Parameter / Formeln | Normbereich | Mw \pm stabw | Min- Max | Anzahl (n) |
|-----------------------------------|--|--|------------------------------------|--------------------|
| Kreatinin i.S. [mg/dl] | bis 0,7 - 1,2 (m) bis 0,5 - 0,9 (w) | 1,1 \pm 0,4 (m) 1,0 \pm 0,6 (w) | 0,6 – 3,3 (m) 0,5 – 9,0 (w) | 497 (m) 224 (w) |
| Harnstoff i.S. [mg/dl] | 16,6 - 48,5 | 45,7 \pm 23,0 (m) 46,0 \pm 24,9 (w) | 13,0 – 222,0 (m, w) | 497 (m) 224 (w) |
| Cystatin C i.S. [mg/l] | bis 0,47 - 1,09 | 1,15 \pm 0,45 (m) 1,26 \pm 0,53 (w) | 0,40 – 3,73 (m) 0,41 – 3,69 (w) | 497 (m) 224 (w) |
| CG [ml/min] | > 90 | 82,4 \pm 33,7 | 6,2 - 230,8 | 721 |
| MDRD [ml/min] | > 90 | 72,4 \pm 22,2 | 4,7 - 147,6 | 721 |
| CDK-EPI [ml/min] | > 90 | 76,8 \pm 20,1 | 9,5 - 145,6 | 721 |
| Cystatin C [ml/min] | > 90 | 72,5 \pm 34,6 | 13,0 - 253,1 | 721 |

Im Mittel liegt das Kreatinin bei den Männern im Normbereich, das Cystatin C formal etwas oberhalb der Norm. Bei den Frauen liegen beide Werte knapp oberhalb des Normbereichs. Dagegen zeigt sich auf der Basis der berechneten GFR-Werte keine relevante Einschränkung der durchschnittlichen Nierenfunktion. Vergleicht man die Spannbreite der Werte, ergeben sich teils große Differenzen zwischen den berechneten GFR-Werten, insbesondere im Hinblick auf die Maxima. Diese rechnerischen Abweichungen unterliegen verschiedenen Einflussfaktoren wie Alter, Gewicht bzw. BMI etc., was nachfolgend dargestellt wird.

4.2.2 Einfluss des Alters auf die Berechnung der GFR

Die Nierenfunktion nimmt mit dem Alter ab. Entsprechend wird je nach Alter ein Korrekturfaktor in den Berechnungsformeln verwendet. Einige Formeln sind zudem nur bis zum 70. Lebensjahr validiert. Daher sind nachfolgend die GFR-Werte für die Patienten bis 69 Jahre und ab dem 70. Lebensjahr vergleichend dargestellt.

Vgl. Abbildung 5

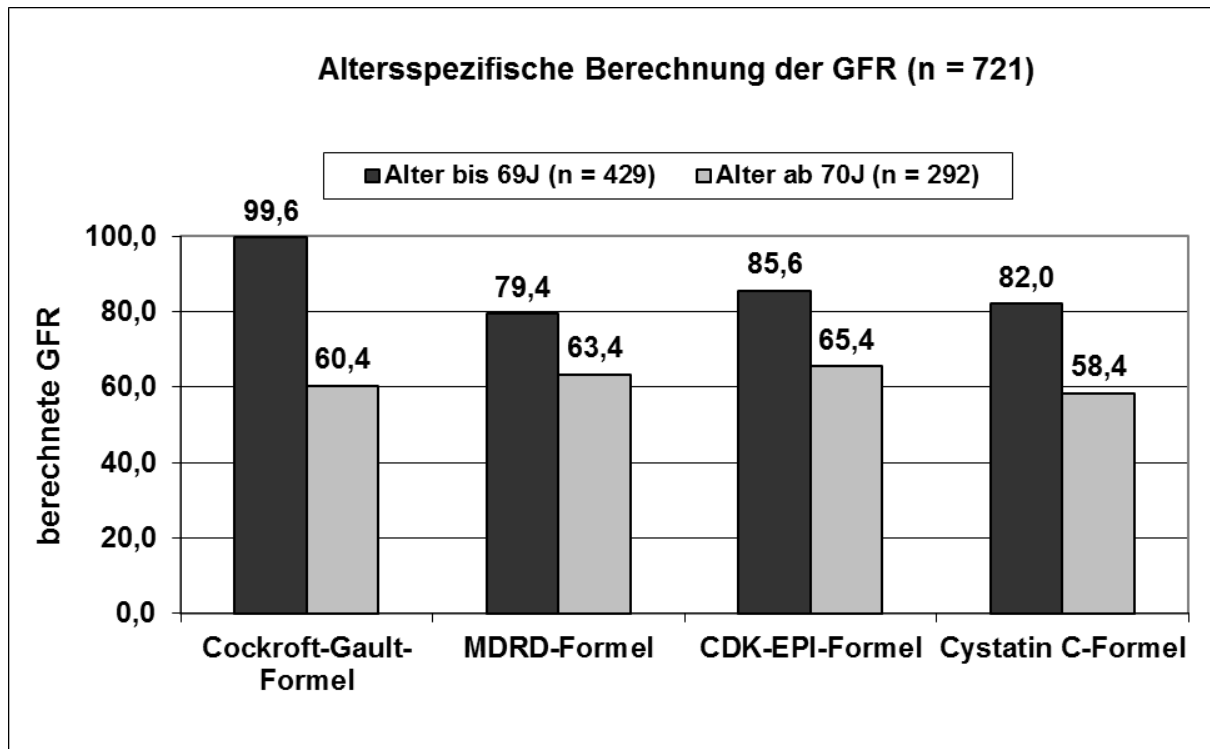


Abbildung 5: Altersspezifische GFR-Berechnung

Bei der Berechnung der GFR für Patienten bis 69 Jahre mit den verschiedenen Formeln ergeben sich Schwankungen von rund 17ml/min. In der Altersgruppe ab 70 Jahre zeigt sich ein eher einheitliches Bild der berechneten GFR-Werte. Obwohl die MDRD-Formel nicht für Patienten > 70 Jahre validiert ist, ergibt sich eine vergleichbare GFR wie mit den übrigen Formeln.

4.2.3 Einfluss des Körpergewichts bzw. BMI auf die berechnete GFR

Die Cockcroft-Gault-Formel berücksichtigt als einzige Formel das Körpergewicht bei der GFR-Berechnung. Seinen Einfluss auf die berechnete GFR im Vergleich zu den Berechnungsmodellen ohne Berücksichtigung des Gewichts ist nachfolgend dargestellt.

Die Berücksichtigung des Körpergewichts bei der Cockcroft-Gault-Formel führt dazu, dass mit steigendem BMI-Wert auch die GFR-Werte steigen. Dieser Effekt ist bei den übrigen Berechnungen nicht zu sehen. Dort weist, im Gegenteil dazu, der größte BMI die kleinste GFR auf.

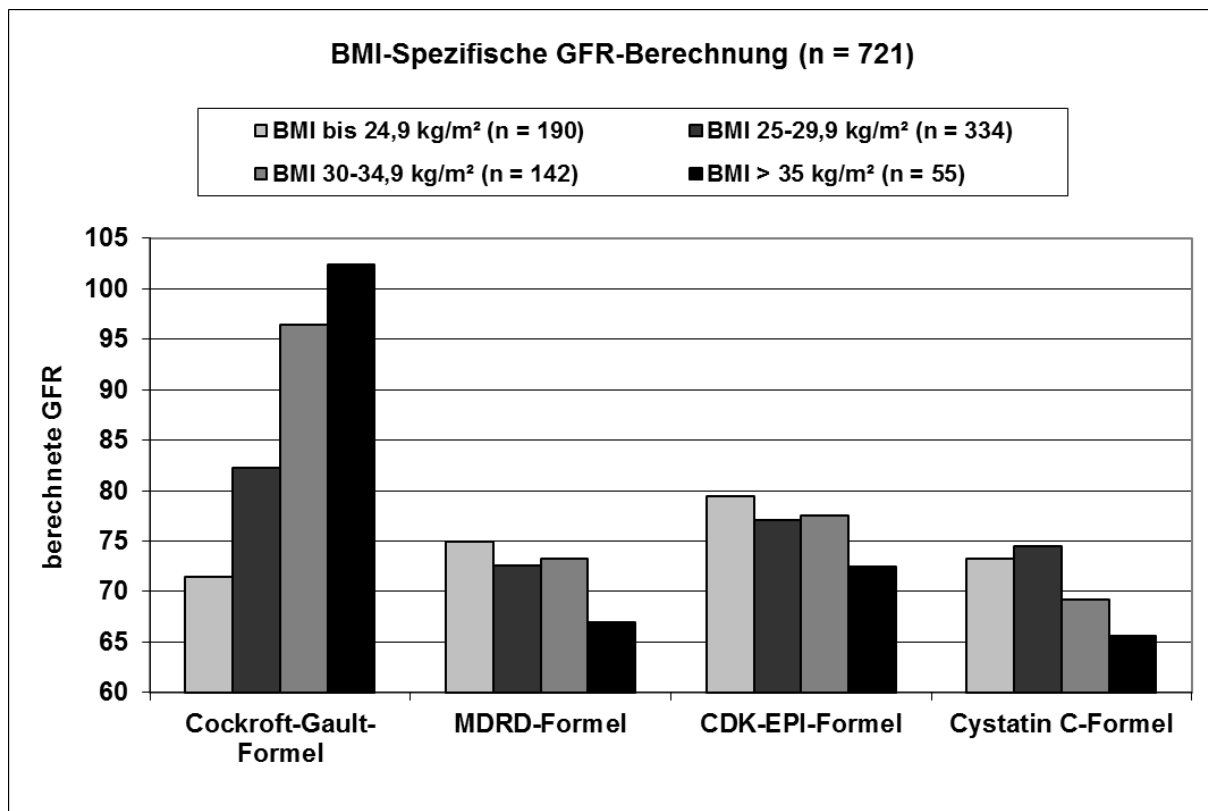


Abbildung 6: BMI-Spezifische GFR-Berechnung des Gesamtkollektivs (n = 721)

4.3 Perioperativ erhobene Parameter

4.3.1 Operation

Parameter der Operation wie z.B. der Operationsdauer wird ein Einfluss auf den postoperativen Verlauf zugeschrieben. Nachfolgend sind daher all jene Parameter dargestellt, die entsprechend der Literatur hierfür entscheidend sein könnten.

Tabelle 9: Operationsdaten (n = 852)

| | Mw ± Stabw | Min-Max |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| Operations-Dauer [min] | 170,9 ± 57,2 | 45,0 – 651,0 |
| HLM-Dauer [min] | 82,2 ± 39,9 | 0,0 – 334,0 |
| Klemmzeit [min] | 53,3 ± 27,4 | 0,0 – 232,0 |
| Kreislaufstillstand [min] | 1,7 ± 5,6 | 0,0 – 42,0 |

Die den Operationen zugrunde liegenden Indikationen erklären die teils beträchtlichen Schwankungen der Operationsdauer, der Klemmzeiten usw. Der nur bei wenigen Operationen benötigte Kreislaufstillstand erklärt die hierfür kurze mittlere Zeit bezogen auf alle Patienten.

4.3.2 Perioperative Mortalität

Vier Patienten (drei Männer und eine Frau) verstarben innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ unter dem klinischen Bild eines septischen Kreislaufversagens. Auffällig war insbesondere das relativ hohe Alter dieser Patienten ($77,0 \pm 4,2$ Jahre), das rund 13,5 Jahre über dem Durchschnitt aller eingeschlossenen Patienten lag.

4.4 *Gruppeneinteilung anhand des Auftretens eines postoperativen ANV*

Im Vordergrund unserer Studie stand vor allem die postoperative Nierenfunktion. Aus diesem Grund wurde das Studienkollektiv zunächst retrospektiv anhand der AKIN-Kriterien in Patienten ohne (AKIN 0) und mit ANV (AKIN 1 - 3) unterteilt. Das AKIN-Stadium 3 unterscheidet zusätzlich zwischen Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen (AKIN 3 mit HD) und denjenigen, die ausschließlich konservativ behandelt wurden (AKIN 3 ohne HD). In der Summe ergaben sich 6 Gruppen. Ein Vergleich der präoperativen Charakteristika (BMI, Alter, Laborwerte, etc.), der operativen Parameter (Operationsdauer, etc.) sowie des Verlaufs (Aufenthaltsdauer, etc.) erfolgte mit dem Ziel, den Einfluss dieser Parameter auf die Entwicklung eines postoperativen Nierenversagens abschätzen bzw. vergleichen zu können.

Tabelle 10: Charakteristika und Verlaufsparemeter der Gruppen

| | Präop HD n=13 (1,5%) | AKIN 0 n=629 (72,7%) | AKIN 1 n=112 (12,4%) | AKIN n=223 (25,8%) | | | Chi-Quadrat-Test p>0,05: n.s. |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| | | | | AKIN 2 n=37 (4,3%) | AKIN 3 ohne HD n=19 (2,2%) | AKIN 3 + HD n=55 (6,4%) | |
| Alter [J] | 61,5 ±9,4 | 60,9 ±15,1 | 69,7 ±10,4 | 71,4 ±9,3 | 71,3 ±9,0 | 73,9 ±7,2 | p<0,001 |
| BMI [kg/m²] | 27,2 ±4,6 | 28,2 ±12,4 | 28,6 ±4,9 | 28,4 ±4,2 | 28,2 ±4,3 | 28,5 ±5,9 | n.s. |
| Anteil Männer | 53,8% | 69,5% | 71,4% | 64,9% | 73,7% | 56,4% | |
| KHK | 53,8% | 38,0% | 57,1% | 56,8% | 57,9% | 56,4% | p<0,001 |
| Präop Kreatinin [mg/dl] | 9,4±2,9 | 1,0±0,3 | 1,2±0,4 | 1,4±1,3 | 1,4±0,7 | 1,4±0,4 | p<0,001 |
| Präop Cystatin C [mg/l] | 4,97 ±1,37 (n=6) | 1,07 ±0,36 (n=550) | 1,39 ±0,54 (n=90) | 1,47 ±0,53 (n=29) | 1,74 ±0,86 (n=14) | 1,87 ±0,70 (n=38) | p<0,001 |
| Präop Harnstoff [mg/dl] | 121,1 ±67,7 | 42,3 ±19,3 | 54,7 ±32,9 | 51,3 ±27,5 | 67,3 ±43,1 | 64,3 ±33,9 | p<0,001 |
| Präop proBNP | 37793 ±25090 (n=6) | 1032 ±2207 (n=499) | 3141 ±8012 (n=85) | 2588 ±3231 (n=27) | 3643 ±3610 (n=16) | 3800 ±4547 (n=35) | p<0,001 |
| Präop gGT [U/l] | 61,9 ±35,8 (n=13) | 51,4 ±64,5 (n=619) | 77,8 ±98,5 (n=108) | 83,9 ±116,1 (n=37) | 65,5 ±34,5 (n=19) | 81,9 ±80,1 (n=55) | p<0,001 |
| Präop Albumin [g/l] | 36,0±4,5 (n=12) | 45,4±4,2 (n=612) | 42,6±6,4 (n=104) | 42,1±4,9 (n=36) | 42,2±7,5 (n=19) | 40,4±6,6 (n=54) | p<0,001 |
| OP-Dauer [min] | 184,5 ±44,0 | 162,7 ±52,3 | 181,1 ±55,1 | 204,6 ±76,1 | 185,5 ±64,6 | 215,6 ±65,5 | p<0,001 |
| Klemmzeit [min] | 48,6 ±18,5 | 50,4 ±24,7 | 58,5 ±27,9 | 66,2 ±43,1 | 56,8 ±30,4 | 66,8 ±33,0 | p<0,001 |
| HLM- Dauer [min] | 83,5 ±34,0 | 77,1 ±35,2 | 87,1 ±41,1 | 105,7 ±57,8 | 87,0 ±55,9 | 112,9 ±47,4 | p<0,001 |
| KST-Dauer [min] | 0,5±1,9 | 1,5±5,1 | 1,6±5,1 | 2,2±7,6 | 3,3±8,5 | 2,8±8,6 | n.s. |
| Beat- mungs- dauer [h] | 134,9 ±251,3 | 13,7 ±17,3 | 34,5 ±66,6 | 46,6 ±57,7 | 48,8 ±63,2 | 236,7 ±230,1 | p<0,001 |
| NOD | 15,0% | 1,7% | 6,3% | 13,5% | 21,1% | 72,7% | p<0,001 |
| Tod | 0,0% | 0,6% | 1,8% | 10,8% | 0,0% | 30,9% | p<0,001 |
| Aufenthalt KH [Tage] | 24,5 ±19,4 | 10,3 ±4,8 | 14,4 ±9,2 | 13,4 ±7,1 | 15,3 ±5,9 | 20,1 ±15,1 | p<0,001 |
| Aufenthalt ICU [Tage] | 8,5±15,0 | 1,3±1,2 | 2,4±3,2 | 2,9±3,0 | 3,4±3,7 | 11,9±10,2 | p<0,001 |
| Aufenthalt IMC [Tage] | 3,5±5,1 | 1,4±1,5 | 2,9±2,6 | 2,4±2,3 | 3,2±3,5 | 4,4±5,5 | p<0,001 |

Die Patienten, die im Verlauf ein ANV entwickelten, sind im Mittel rund 10 Jahre älter als diejenigen, bei denen kein ANV auftrat (Gruppe AKIN 0).

Die Einteilung der Patienten anhand des Grades des im Verlauf auftretenden ANV führt meist auch zu signifikanten Unterschieden beim Vergleich der vorbestehenden Nieren-, Herz- oder

Leberfunktion, z.B: wurde die KHK im Vorfeld bei den Patienten mit postoperativen ANV signifikant häufiger diagnostiziert.

Die Parameter der Operationen wie Klemmzeiten, Operationsdauer etc. sind bei Patienten mit Nierenversagen länger als in der Gruppe AKIN 0.

Auch scheint eine Assoziation zwischen dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung und dem Euro-SCORE I zu bestehen (hier nicht gezeigt).

Mit der Entwicklung eines ANV und der Höhe des Schweregrades scheint auch eine Zunahme der schweren Komplikationen wie der NOD und der Mortalität assoziiert zu sein.

Das relative Risiko für einen Patienten mit einem ANV (AKIN-Stadium 2 bis 3 mit HD) zu versterben, ist um 18-50-fach erhöht gegenüber den Patienten, die keine Nierenfunktionseinschränkung im postoperativen Verlauf entwickeln. Auch die Beatmungs- oder Aufenthaltsdauer scheinen mit dem Auftreten eines ANV assoziiert zu sein.

4.4.1 Häufigkeiten der Endpunkte

Als Endpunkte wurden das ANV, die Dialysepflicht, die NOD und der Tod gewählt, welche im weiteren Verlauf näher betrachtet werden sollen. Zusätzlich wurde ein gemeinsamer Endpunkt aus ANV oder NOD und Tod konstruiert, da für statistische Auswertung die Subgruppe Tod eine zu geringe Patientenzahl beinhaltete. Eine Übersicht über die Häufigkeit der Endpunkte gibt Tabelle 11.

Tabelle 11: Häufigkeiten der Endpunkte

| n | ANV | HD | NOD | Tod | Tod + ANV | Tod + NOD |
|-----|--------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| 852 | 26,2 % | 6,5 % | 7,9 % | 3,2 % | 10,3% | 23,9 % |

4.4.2 Prognoseparameter für postoperative Komplikationen

Mittels einer univariaten Analyse wurde untersucht, welcher präoperative oder im Verlauf erhobene Parameter möglicherweise einen Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen hat. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden aus der Vielzahl der untersuchten Parameter nur diejenigen Ergebnisse gezeigt, die für die Endpunkte ANV, Dialysepflicht, NOD oder Tod signifikant waren.

Tabelle 12: Univariate Analyse, signifikante Parameter

| | ANV | HD | NOD | Tod |
|-----------------------|------------|-----------|------------|------------|
| | p-Value | p-Value | p-Value | p-Value |
| Alter | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Cystatin C | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Kreatinin | 0,000 | 0,024 | 0,022 | 0,029 |
| Harnstoff | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| proBNP | 0,000 | 0,039 | 0,025 | 0,311 |
| OP-Dauer | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| HLM-Dauer | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Klemmzeit | 0,000 | 0,001 | 0,000 | 0,000 |
| Beatmungsdauer | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Sinusrhythmus | 0,000 | 0,012 | 0,008 | 0,043 |
| NOD | 0,000 | 0,000 | | 0,000 |
| ANV | | | 0,000 | 0,000 |
| AKIN | | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| AKIN(1) | | 0,000 | 0,002 | 0,054 |
| AKIN(2) | | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| AKIN(3) | | 0,000 | 0,000 | 0,001 |
| AKIN 3 + HD | | | 0,000 | 0,000 |
| KST-Dauer | 0,144 | 0,040 | 0,138 | 0,115 |
| ♂ | 0,534 | 0,125 | 0,165 | 0,008 |
| BMI | 0,662 | 0,947 | 0,788 | 0,533 |

In der univariaten Analyse konnten von insgesamt 76 untersuchten Parametern 15 identifiziert werden, die als Prognosefaktoren für die Endpunkte ANV, dialysepflichtiges ANV, NOD oder Tod eine Rolle spielen.

Scheinbar spielen das Alter, das Geschlecht, die präoperative Nieren- und Herzfunktion aber auch die Operation und deren Verlaufsparemeter eine wesentliche Rolle für das Auftreten von Komplikationen. Interessanterweise scheint auch das Auftreten einer Komplikation eine relevante Rolle für weitere Komplikationen zu spielen. Dagegen konnte die präoperative Medikation, andere Komorbiditäten als Herz- oder Nierenfunktionsstörungen oder auch die repräsentativen Laborparameter für Ernährung, Gerinnung oder das Blutbild nicht als Prognosefaktoren für postoperative Komplikationen identifiziert werden.

Im Rahmen einer multivariaten Analyse sollten nun diejenigen Parameter identifiziert werden, die als unabhängige Faktoren einen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte haben.

Tabelle 13: Multivariate Regressionsanalysen

| | | | |
|------------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|
| <u>ANV:</u> | - Beatmungsdauer (p=0,000) | <u>NOD:</u> | - Beatmungsdauer (p=0,000) |
| | - Alter (p=0,001) | | - ANV (p=0,002) |
| | - Cystatin C (p=0,001) | | - Albumin (p=0,007) |
| | - NOD (p=0,002) | | - Calcium (p=0,007) |
| | - Klemmzeit (p=0,003) | | - HLM-Dauer (p=0,013) |
| | - KHK (p=0,008) | | - Statine (p=0,023) |
| | - Leukozyten (p=0,045) | | - Alter (p=0,027) |
| | - CRP (p=0,058) | | |
| <u>HD während KH:</u> | - NOD (p=0,000) | <u>Tod:</u> | - OP-Dauer (p=0,000) |
| | - ASS (p=0,000) | | - ANV (p=0,001) |
| | - AKIN 2 (p=0,000) | | - NOD (p=0,002) |
| | - Harnstoff (p=0,001) | | - Kreatinin (p=0,004) |
| | - AKIN (p=0,002) | | - ♂ (p=0,007) |
| | - Hb (p=0,019) | | - Hb (p=0,036) |
| | - Entzündung (p=0,045) | | - Harnstoff (p=0,053) |
| | - KHK (p=0,054) | | |
| | - AKIN 1 (p=0,056) | | |
| | - HLM-Dauer (p=0,067) | | |
| | - Statine (p=0,090) | | |
| | | | |

Von den 76 untersuchten Parametern scheinen nur wenige als unabhängige Prognose- bzw. Risikomarker einen Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen nach einer Herz-Thorax-Operation zu haben. Auffällig ist hierbei auch, dass einzelne Parameter nicht für alle Komplikationen gleichermaßen Bedeutung besitzen, sondern nur für bestimmte Endpunkte. Selbst das Alter oder die untersuchten Parameter der präoperativen Nierenfunktion scheinen in einem unterschiedlichen Ausmaß für die untersuchten Endpunkte bedeutsam zu sein.

Für die Entwicklung eines ANV konnten das Alter, der präoperative Cystatin C-Wert, die vorbestehende KHK, eine präoperative CRP-Erhöhung und eine Leukozytose sowie die intraoperative Klemmzeit und das Auftreten einer NOD als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Interessanterweise scheinen die Operationsdauer oder die Einsatzzeit der HLM keine unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV nach einer kardiochirurgischen Operation darzustellen. Auch die präoperativ laborchemisch gemessene Herzfunktion in Form des proBNP wie auch die klinischen Stadien der Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) konnten nicht

als unabhängige Risikofaktoren für ein ANV, die NOD oder die Mortalität identifiziert werden. Dagegen sind schwere Komplikationen wie z.B. das ANV ein signifikanter Risikofaktor für weitere Komplikationen wie eine NOD oder die Mortalität.

Als unabhängiger Prognosemarker für das Entwickeln eines ANV war das Cystatin C, nicht aber der Harnstoff oder das präoperative Kreatinin als Parameter der Nierenfunktion identifiziert worden. Dagegen wurde der präoperative Kreatininwert als unabhängiger Faktor für die postoperative Mortalität identifiziert, nicht aber das Cystatin C. Bereits bei der Analyse der präoperativen Nierenfunktion war aufgefallen, dass eine präoperative Bestimmung von Kreatinin und Cystatin C zu einer unterschiedlichen Einschätzung der Nierenfunktion führen kann. Im Nachfolgenden sollen daher im Detail die Bedeutung dieser Parameter als Risikofaktoren zur präoperativen Abschätzung des individuellen Risikos von Komplikationen untersucht werden.

4.4.1 Präoperative Nierenparameter und deren GFR-Berechnungen

Die präoperative Nierenfunktion stellt einen wichtigen Parameter zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung eines ANV postoperativ dar. Interessanterweise konnte aber nur das Cystatin C als unabhängiger Risikofaktor für ein ANV identifiziert werden, nicht aber das präoperative Kreatinin.

Daher soll nachfolgend untersucht werden, inwieweit der singuläre präoperative Laborparameter (Kreatinin und Cystatin C) oder auch die hierüber berechnete GFR nach den verschiedenen Formeln eine prädiktorische Wertigkeit für die Vorhersage von den Endpunkten ANV, NOD oder dem Tod besitzt.

Zur Übersicht erfolgt die tabellarische Darstellung der präoperativen Nierenwerte und der daraus berechneten GFR-Werte der 721 Patienten, sowie deren Einteilung nach den Endpunkten (AKIN-Stadium, HD, NOD und Tod). Vgl. Tabelle 14

Tabelle 14: Vergleich der präoperativen Nierenfunktion der AKIN- bzw. Endpunkt-Gruppen

| | Gesamt | AKIN 0 | AKIN 1 | AKIN 2 | AKIN 3 | HD | NOD | Tod |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| n | 721 | 550 | 90 | 29 | 14 | 38 | 50 | 18 |
| Kreatinin [mg/dl] | 1,1 ±0,5 | 1,0 ±0,3 | 1,2 ±0,4 | 1,5 ±1,5 | 1,4 ±0,7 | 1,4 ±0,4 | 1,4 ±0,4 | 1,4 ±0,5 |
| Cystatin C [mg/l] | 1,18 ±0,48 | 1,07 ±0,36 | 1,39 ±0,54 | 1,47 ±0,53 | 1,74 ±0,86 | 1,87 ±0,70 | 1,71 ±0,70 | 1,78 ±0,85 |
| CG-For- mel | 83,7 ±33,8 | 89,3 ±32,9 | 72,1 ±31,0 | 69,1 ±33,6 | 58,4 ±23,7 | 51,0 ±22,2 | 50,1 ±23,9 | 50,6 ±21,3 |
| MDRD- Formel | 72,9 ±21,9 | 76,7 ±20,3 | 65,6 ±21,6 | 61,5 ±24,2 | 59,2 ±24,8 | 48,8 ±16,4 | 54,5 ±20,0 | 50,2 ±21,9 |
| CDK-EPI- Formel | 77,4 ±19,8 | 81,2 ±18,4 | 69,7 ±19,1 | 65,5 ±21,2 | 63,8 ±21,1 | 54,9 ±14,0 | 59,5 ±16,4 | 55,8 ±19,1 |
| Cystatin C-Formel | 72,5 ±34,6 | 78,3 ±33,1 | 60,0 ±34,4 | 50,7 ±16,5 | 47,5 ±24,0 | 43,6 ±38,5 | 48,4 ±35,5 | 59,6 ±64,8 |

Patienten, die postoperativ ein akutes Nierenversagen erlitten, hatten bereits präoperativ erhöhte Cystatin C bzw. Kreatinin-Werte. Dabei scheint die Höhe des präoperativen Cystatin C-Wertes fast linear mit dem Schweregrad eines postoperativen Nierenversagens assoziiert zu sein, nicht aber die Höhe des präoperativen Kreatininwertes. Auch die Entwicklung anderer Komplikationen, wie NOD oder Tod scheint mit einem erhöhten präoperativen Cystatin C assoziiert zu sein.

Die errechneten Nierenfunktionen aller 721 Patienten unterscheiden sich im Durchschnitt um 10 ml/min. Die Schwere des postoperativen ANV korreliert mit der präoperativen Nierenfunktion unabhängig von der Formel zur Berechnung der eGFR. Patienten, die kein ANV erlitten hatten eine eGFR zwischen 76,7 und 89,3 ml/min verglichen mit denen mit einem dialysepflichtigem AKIN III, die eine präoperative Nierenfunktion zwischen 43,6 und 54,5 ml/min aufwiesen. Die Differenz der eGFR ist besonders groß zwischen Cystatin C und eGFR nach CKD-EPI bei all den Patienten, die im Verlauf ein ANV oder eine NOD erlitten. Auf der Basis von Kreatinin berechneter eGFR ergibt sich eine deutlich schlechtere Nierenfunktion bei Patienten, die verstarben als auf der Basis von Cystatin C berechneter GFR, verglichen mit der GFR bei ANV.

4.4.2 Einteilung der Patienten anhand von Kreatinin- und Cystatin C-Werten

Um die prognostische Wertigkeit eines präoperativen Kreatininwertes besser abschätzen zu können, wurden die 721 Patienten anhand ihres präoperativen geschlechtsspezifischen Kreatininwertes geschlechtergetrennt in zwei Gruppen aufgeteilt: Frauen bzw. Männer, deren Kreatininwert innerhalb des Normbereichs liegt oder darüber. Vgl. Tabelle 15. Entsprechend wurden diese 721 Patienten auch anhand des präoperativen Cystatin C in Gruppen unterteilt, siehe Tabelle 16.

Tabelle 15: Männer und Frauen mit normwertigem Kreatinin-Wert oder erhöhtem

| | Krea Norm (♂ ≤ 1,2mg/dl) | Krea > Norm (♂ > 1,3mg/dl) | Krea Norm (♀ ≤ 0,9mg/dl) | Krea > Norm (♀ > 1,0mg/dl) |
|--------------------------|---|---|---|---|
| n | 380 | 117 | 121 | 103 |
| AKIN 0 | 84,5 % | 55,6 % | 81,8 % | 63,1 % |
| AKIN 1 | 10,5 % | 20,5 % | 9,9 % | 13,6 % |
| AKIN 2 | 2,6 % | 6,0 % | 3,3 % | 7,8 % |
| AKIN 3 | 1,3 % | 4,3 % | 2,5 % | 1,0 % |
| AKIN 3 + HD | 1,1 % | 13,7 % | 2,5 % | 14,6 % |
| ANV | 15,5 % | 44,4 % | 18,2 % | 36,9 % |
| NOD | 2,9 % | 14,5 % | 5,0 % | 15,5 % |
| Tod | 0,5 % | 3,4 % | 1,7 % | 9,7 % |
| Alter [J] | 59,5 | 69,3 | 60,6 | 71,8 |
| BMI [kg/m²] | 27,8 | 28,1 | 27,9 | 27,6 |
| Kreatinin [mg/dl] | 1,0 | 1,6 | 0,8 | 1,3 |
| Cystatin C [mg/l] | 1,00 | 1,65 | 1,00 | 1,56 |

Tabelle 16: Männer und Frauen mit normwertigem Cystatin-C oder erhöhtem

| | Cyst Norm (♂ ≤ 1,09mg/l) | Cyst > Norm (♂ > 1,10mg/l) | Cyst Norm (♀ ≤ 1,09mg/l) | Cyst > Norm (♀ > 1,10mg/l) |
|--------------------------|---|---|---|---|
| n | 289 | 208 | 104 | 120 |
| AKIN 0 | 89,3 % | 61,5 % | 89,4 % | 59,2 % |
| AKIN 1 | 7,3 % | 20,7 % | 6,7 % | 15,8 % |
| AKIN 2 | 1,7 % | 5,8 % | 1,0 % | 9,2 % |
| AKIN 3 | 1,4 % | 2,9 % | 0,0 % | 3,3 % |
| AKIN 3 + HD | 0,3 % | 9,1 % | 2,9 % | 12,5 % |
| ANV | 10,7 % | 38,5 % | 10,6 % | 40,8 % |
| NOD | 1,7 % | 11,1 % | 3,8 % | 15,0 % |
| Tod | 0,7 % | 1,9 % | 1,9 % | 8,3 % |
| Alter [J] | 56,3 | 69,6 | 56,8 | 73,6 |
| BMI [kg/m²] | 27,5 | 28,5 | 27,5 | 28,0 |
| Kreatinin [mg/dl] | 1,0 | 1,4 | 0,8 | 1,2 |
| Cystatin C [mg/l] | 0,89 | 1,52 | 0,88 | 1,59 |

Die Aufteilung der Patienten anhand der präoperativ über oder im Normbereich liegenden Kreatinin- oder Cystatin C-Werte ergibt gleichermaßen, dass ältere Patienten höhere Retentionswerte aufweisen. Allerdings sind die dabei gebildeten Gruppen unterschiedlich groß bzw. der Kreatininwert liegt bei 30,5 % der Patienten oberhalb der Norm verglichen mit 45,5 % bei Cystatin C.

4.4.3 Vergleichbarkeit präoperativer Kreatinin- und Cystatin C-Werte

Bei rund 15 % der Patienten kommt es anhand der Werte von Cystatin C und Kreatinin, im Hinblick auf den jeweiligen Normbereich, zu einer unterschiedlichen Einschätzung.

Nachfolgend sollen daher die Patienten in 4 Gruppen eingeteilt werden: Patienten, bei denen sowohl Kreatinin wie auch Cystatin C im Normbereich liegen, bei denen beide außerhalb liegen oder jeweils einer der Werte normwertig ist. Dadurch lassen sich Eigenschaften identifizieren, die möglicherweise zu einer unterschiedlichen Einschätzung der Nierenfunktion auf der Basis Werte von Cystatin C oder Kreatinin führen könnte.

Tabelle 17: Darstellung der Gruppen auf der Basis des Kreatinin- bzw. Cystatin C-Wertes

| | Gesamt | Krea + Cyst Norm | Krea Norm, Cyst > Norm | Krea > Norm, Cyst Norm | Krea + Cyst > Norm |
|-------------------------------|---------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| n | 721 | 359 | 142 | 34 | 186 |
| AKIN 0 | 76,3 % | 90,3 % | 67,6 % | 79,4 % | 55,4 % |
| AKIN 1 | 12,5 % | 6,7 % | 19,7 % | 11,8 % | 18,3 % |
| AKIN 2 | 4,0 % | 1,4 % | 6,3 % | 2,9 % | 7,5 % |
| AKIN 3 | 1,9 % | 1,1 % | 2,8 % | 0,0 % | 3,2 % |
| AKIN 3 +HD | 5,3 % | 0,6 % | 3,5 % | 5,9 % | 15,6 % |
| ANV | 23,7 % | 9,7 % | 32,4 % | 20,6 % | 44,6 % |
| NOD | 6,9 % | 1,9 % | 0,0 % | 5,9 % | 16,7 % |
| Tod | 2,5 % | 0,3 % | 0,7 % | 2,9 % | 7,0 % |
| ♂ | 68,9 % | 76,0 % | 75,4 % | 47,1 % | 54,3 % |
| Alter [J] | 63,1 | 56,1 | 69,1 | 59,5 | 72,5 |
| BMI [kg/m²] | 27,9 | 27,5 | 28,7 | 27,2 | 28,0 |
| Kreatinin [mg/dl] | 1,1 | 0,9 | 1,0 | 1,2 | 1,5 |
| Cystatin C [mg/l] | 1,18 | 0,88 | 1,30 | 0,97 | 1,73 |
| eGFR (C.-G.) | 83,7 | 104,2 | 80,9 | 67,7 | 49,3 |
| eGFR (MDRD) | 72,9 | 87,8 | 74,3 | 56,2 | 46,2 |
| eGFR (CDK-EPI) | 77,4 | 91,4 | 76,5 | 65,6 | 53,4 |
| GFR (Cystatin C) | 72,2 | 94,9 | 54,6 | 82,4 | 41,0 |
| Euro-SCORE I | 5,7 | 4,5 | 6,4 | 4,7 | 7,5 |
| ICU [T] | 2,1 | 1,3 | 2,4 | 1,6 | 3,3 |
| KH [T] | 10,9 | 9,9 | 10,9 | 9,5 | 13,1 |

Gezeigt wird auf Grund der Übersichtlichkeit nur ein Auszug der Gesamtdaten.

Von 721 Patienten haben 359 (49,8 %) Patienten übereinstimmend normwertige Nierenwerte, von denen weniger als 10 % ein ANV postoperativ erlitten. Bei 25,8 % (186 Patienten) lagen beide präoperativen Werte erhöht vor, und fast die Hälfte dieser Patienten erlitt ein postoperatives ANV (44,6 %). Die entsprechenden eGFR-Berechnungen lagen allesamt um 90 ml/min bzw. um 45 ml/min.

Dagegen unterscheidet sich die Aussage der präoperativen Cystatin C- und Kreatinin-Werte bei 176 Patienten (24,4 %) voneinander: Bei 142 (19,7 %) ist der Kreatininwert normal, aber

das Cystatin C liegt über der Norm, bei 34 (4,7 %) Patienten ist es umgekehrt. Die entsprechenden eGFR-Werte wichen um bis zu 25 ml/min voneinander ab. Lag der präoperative Cystatin C-Wert über der Norm, trat bei wenigstens 32,4 % der Patienten ein ANV auf, bei präoperativ erhöhten Kreatinin waren es mindestens 20,6 %. Der Altersunterschied zwischen diesen beiden Gruppen beträgt fast 10 Jahre und auch das proBNP unterscheidet sich um den Faktor 2 (hier nicht gezeigt). Interessanterweise scheint dabei eine bessere Assoziation von Cystatin C-Werten oberhalb der Norm, dem Alter, dem proBNP aber auch dem EuroSCORE zu bestehen, verglichen mit erhöhten Kreatininwerten.

Betrachtet man das Auftreten von Komplikationen, so scheint eine präoperative Erhöhung des Kreatinins bei normwertigem Cystatin C eher mit NOD und Tod assoziiert zu sein als bei erhöhtem Cystatin C, aber normwertigem Kreatinin. Dagegen ist diese Laborkonstellation mit einem höheren Anteil an ANV assoziiert als im umgekehrten Fall. Die auf diesem Unterschied aufbauende Untersuchung der prädiktiven Wertigkeit dieser beiden renalen Parameter für postoperative Komplikationen ist weiter unten dargestellt.

4.4.4 Bedeutung der Retentionswerte und des Geschlechts für ein ANV

Die oben gebildeten Gruppen wurden vor dem Hintergrund der Entwicklung eines ANV und nach ihrem Geschlecht aufgetrennt, um etwaige geschlechtsspezifische Unterschiede aufzudecken. Zunächst zeigt sich auch hierbei, dass, unabhängig vom Geschlecht, ein über der Norm liegender Kreatinin- und Cystatin C-Wert mit einem hohen Anteil an postoperativem ANV assoziiert ist. Entsprechendes gilt, wenn beide Werte im Normbereich liegen.

Dagegen zeigt sich bei einer präoperativen Diskrepanz dieser Werte, dass die Nierenfunktion von Frauen eher durch das Cystatin C erfasst wird: Bei einem Cystatin C-Wert oberhalb der Norm, aber normwertigen Kreatinin, ist das relative Risiko für das Auftreten eines ANV bei Frauen rund 30 % höher als für Männer. Im umgekehrten Fall tritt trotz eines erhöhten Kreatininwertes und normwertigen Cystatin C nur in 16,7 % dieser Frauen ein ANV auf.

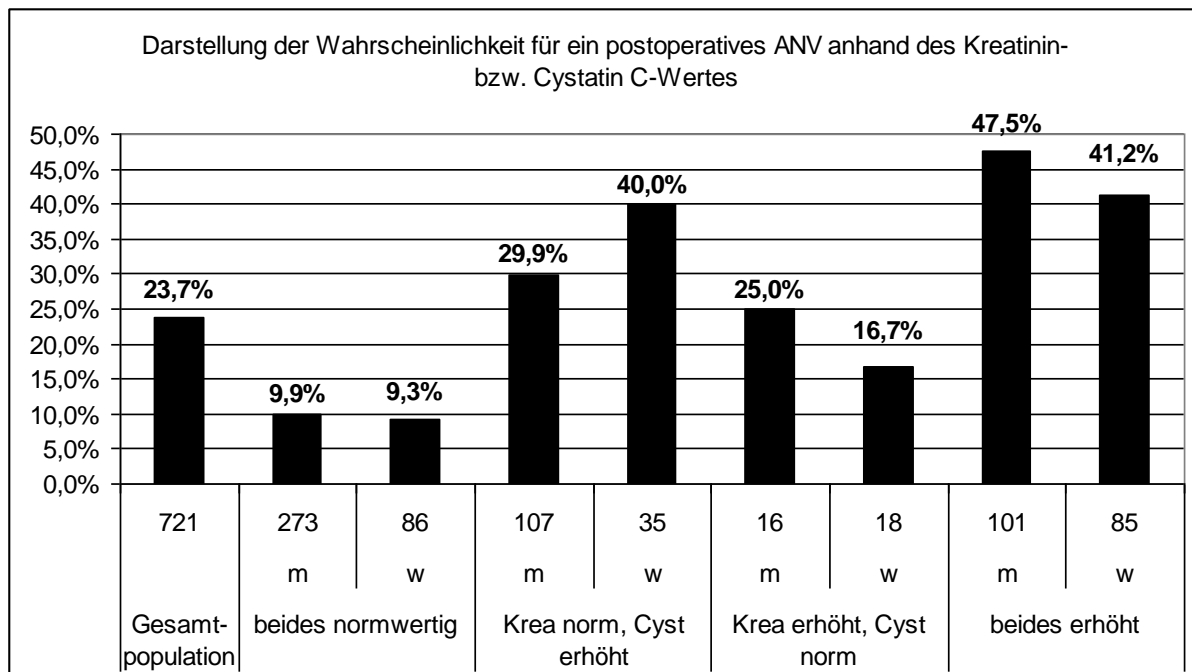


Abbildung 7: Geschlechtsspezifische Darstellung der Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives ANV anhand des Kreatinin- bzw. Cystatin C-Wertes

4.4.5 Prädiktorische Wertigkeit der präoperativ erhobenen Nierenfunktionsparameter für ANV, NOD und Tod

Unter der Vorstellung, dass die eingeschränkte präoperative Nierenfunktion der wesentliche Prädiktor eines postoperativen ANV ist, scheint dies, wie in Tabelle 15 gezeigt, mittels Cystatin C am ehesten erfasst zu werden. Nachfolgend soll daher die prädiktorische Wertigkeit der präoperativ erhobenen Nierenfunktionen für ANV, aber auch für NOD und Tod berechnet werden. Die Cut-off Werte sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Beispielhaft wird zunächst für den Endpunkt ANV die ROC-Kurven der eGFR nach verschiedenen Formeln im Vergleich zur Berechnung auf der Basis des Cystatin C dargestellt.

Anschließend werden zur besseren Übersicht für die Endpunkte ANV, Dialysepflicht, NOD und Tod die optimalen Cut-off-Werte des präoperativen Kreatinins und Cystatin C-Wertes sowie der verschiedenen berechneten GFR-Werte (berechnet mit Hilfe des Youden's Index), die zugehörigen AUC der ROC-Kurven sowie die Sensitivität und Spezifität wiedergegeben.

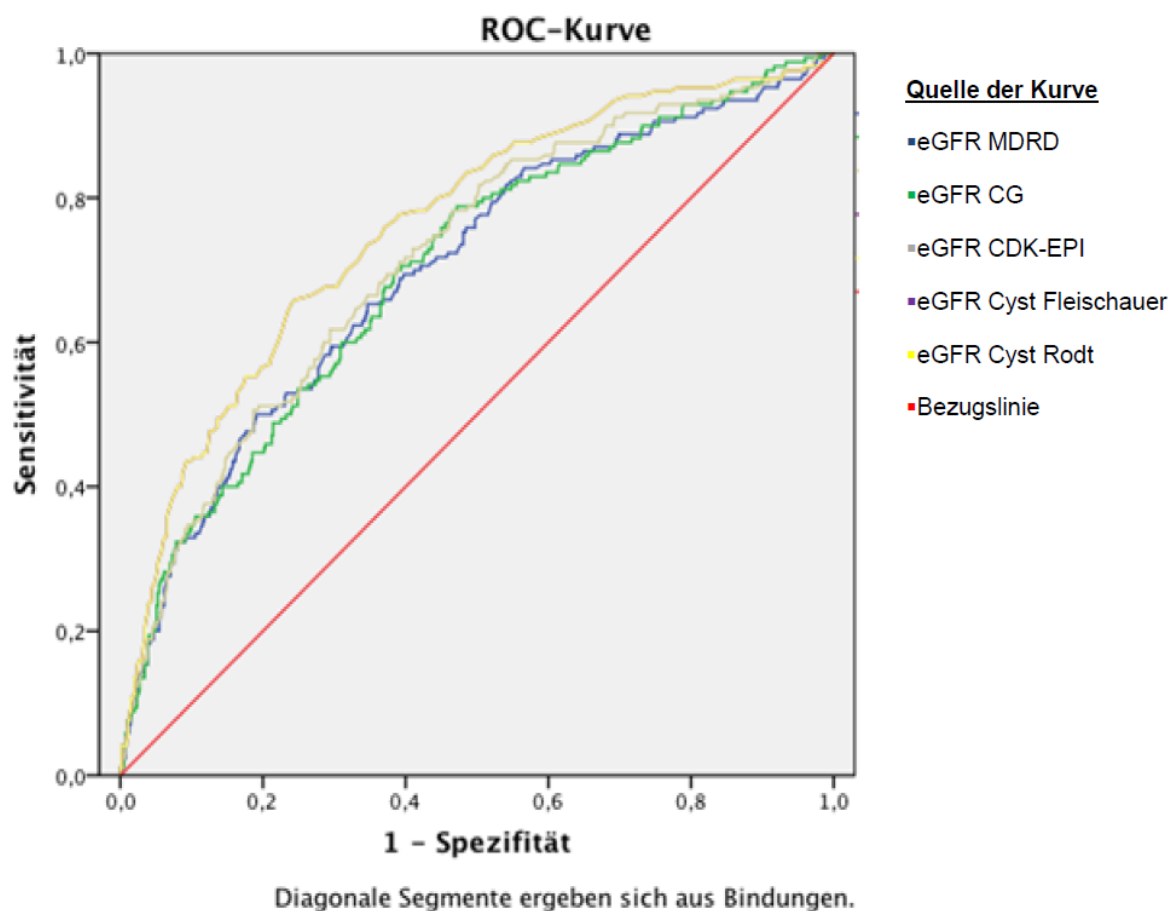


Abbildung 8: ROC-Kurve ANV

Tabelle 18: AUC-Werte der Zielvariable ANV

| | AUC | Cutoff | Sensitivity | 1-Specificity | Youden's Index |
|------------------------------|------------|---------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Cystatin C | 0,760 | 1,19 | 0,659 | 0,245 | 1,414 |
| Kreatinin | 0,661 | 1,15 | 0,512 | 0,250 | 1,261 |
| eGFR MDRD | 0,700 | 58,48 | 0,500 | 0,191 | 1,309 |
| eGFR CG | 0,701 | 85,36 | 0,788 | 0,472 | 1,316 |
| eGFR CKD-EPI | 0,717 | 64,19 | 0,618 | 0,294 | 1,324 |
| eGFR Cyst Fleischauer | 0,760 | 62,79 | 0,659 | 0,245 | 1,414 |
| eGFR Cyst Rodt | 0,760 | 59,02 | 0,659 | 0,245 | 1,414 |

Der prädiktorische Vorhersagewert des Kreatinins liegt unterhalb des für Risikofaktoren eigentlich geforderten Mindestwertes der AUC von 0,7. Das Cystatin C sowie die auf dieser Basis berechnete GFR weisen den besten prädiktorischen Wert für die Vorhersage des Auftretens eines ANV auf. Interessanterweise ergibt sich kein Unterschied zwischen dem Laborwert Cystatin C und der daraus berechneten GFR. Selbst die auf der Basis von Kreatinin berechneten GFR weisen eine geringere prädiktorische Wertigkeit auf als das Cystatin C. Dieses

Ergebnis stimmt mit der multivariaten Analyse der Risikofaktoren überein, bei der das Cystatin C, nicht aber das Kreatinin als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines ANV postoperativ identifiziert werden konnte.

Tabelle 19: AUC-Werte der Zielvariable dialysepflichtiges Nierenversagen, AKIN III mit HD

| | AUC | Cutoff | Sensitivity | 1-Specificity | Youden's Index |
|------------------------------|------------|---------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Cystatin C | 0,834 | 1,31 | 0,842 | 0,227 | 1,615 |
| Kreatinin | 0,778 | 1,15 | 0,763 | 0,287 | 1,476 |
| eGFR MDRD | 0,830 | 57,25 | 0,789 | 0,206 | 1,583 |
| eGFR CG | 0,814 | 57,89 | 0,763 | 0,217 | 1,546 |
| eGFR CKD-EPI | 0,835 | 53,42 | 0,789 | 0,183 | 1,606 |
| eGFR Cyst Fleischauer | 0,834 | 53,81 | 0,842 | 0,227 | 1,615 |
| eGFR Cyst Rodt | 0,834 | 52,22 | 0,843 | 0,227 | 1,615 |

Der prädiktorische Vorhersagewert des Kreatininwertes liegt geringfügig unterhalb des Vorhersagewertes des Cystatin C. Die berechneten GFR-Werte weisen allesamt eine vergleichbar gute prädiktorische Wertigkeit für die Vorhersage eines dialysepflichtigen postoperativen Nierenversagens auf.

Tabelle 20: AUC-Werte der Zielvariable NOD

| | AUC | Cutoff | Sensitivity | 1-Specificity | Youden's Index |
|------------------------------|------------|---------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Cystatin C | 0,776 | 1,462 | 0,680 | 0,218 | 1,462 |
| Kreatinin | 0,703 | 1,150 | 0,660 | 0,286 | 1,374 |
| eGFR MDRD | 0,761 | 57,17 | 0,640 | 0,206 | 1,434 |
| eGFR CG | 0,758 | 52,12 | 0,620 | 0,158 | 1,462 |
| eGFR CKD-EPI | 0,778 | 52,68 | 0,620 | 0,180 | 1,440 |
| eGFR Cyst Fleischauer | 0,776 | 40,56 | 0,580 | 0,121 | 1,459 |
| eGFR Cyst Rodt | 0,776 | 51,43 | 0,680 | 0,218 | 1,462 |

Die prädiktorischen Vorhersagewerte des Cystatin C sowie der berechneten GFR nach den unterschiedlichen Formeln unterscheiden sich kaum voneinander für die Vorhersage des Auftretens einer NOD.

Tabelle 21: AUC-Werte der Zielvariable Tod

| | AUC | Cutoff | Sensitivity | 1-Specificity | Youden's Index |
|------------------------------|------------|---------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Cystatin C | 0,741 | 1,93 | 0,500 | 0,060 | 1,440 |
| Kreatinin | 0,701 | 1,45 | 0,500 | 0,104 | 1,396 |
| eGFR MDRD | 0,781 | 52,36 | 0,778 | 0,169 | 1,609 |
| eGFR CG | 0,806 | 60,14 | 0,778 | 0,260 | 1,517 |
| eGFR CKD-EPI | 0,781 | 45,93 | 0,667 | 0,127 | 1,540 |
| eGFR Cyst Fleischauer | 0,741 | 57,06 | 0,722 | 0,273 | 1,449 |
| eGFR Cyst Rodt | 0,741 | 38,39 | 0,667 | 0,111 | 1,556 |

Der prädiktorische Vorhersagewert der präoperativen Werte von Kreatinin und Cystatin C unterscheiden sich kaum für die Zielvariable Tod. Die Formel nach Cockcroft-Gault ergibt für eine GFR von 60 ml/min den besten prädiktorischen Wert für die Vorhersage der Mortalität.

In der Zusammenschau der Ergebnisse kann festgehalten werden, dass der präoperativ erhobenen Cystatin C-Wert für die Vorhersage jeglicher postoperativer Komplikationen etwas günstiger zu sein scheint, verglichen mit dem Kreatininwert. Eine ähnlich gute prognostische Wertigkeit besteht für eine berechnete GFR, auch auf der Basis des Kreatinins.

4.5 Bedeutung der präoperativen Nierenfunktion für Beatmungs- und Aufenthaltsdauer

Die präoperative Nierenfunktionseinschränkung ist für die Entwicklung eines ANV und anderer Komplikationen relevant. Daher soll auch untersucht werden, inwieweit ein Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Beatmungszeit besteht. Hierzu wurden, wie nachfolgend dargestellt, lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Tabelle 22: Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf die Krankenhausaufenthaltsdauer

| | Cystatin C | | Kreatinin | | eGFR MDRD | |
|---------------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | B | p-Value | B | p-Value | B | p-Value |
| Rohdaten | 2.780 (1.905;3.655) | 0.000 | 2.768 (1.637;3.900) | 0.000 | -0.073 (-0.097;-0.049) | 0.000 |
| Korrigiert 1 | 2.379 (1.415;3.344) | 0.000 | 2.407 (1.255;3.558) | 0.000 | -0.053 (-0.080;-0.026) | 0.000 |
| Korrigiert 2 | 2.301 (1.289;3.312) | 0.000 | 2.114 (0.908;3.321) | 0.001 | -0.046 (-0.073;-0.018) | 0.001 |

¹ Korrigiert um Alter und Geschlecht

² Korrigiert um Alter, Geschlecht, Indikation (Vitium, Endokarditis, Bypass, Aortal), Grunderkrankungen (KHK, pulmonale Hypertonie), EF, ANV, NOD und / oder Tod

Tabelle 23: Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf die Beatmungszeit

| | Cystatin C | | Kreatinin | | eGFR MDRD | |
|---------------------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| | B | p-Value | B | p-Value | B | p-Value |
| Rohdaten | 44.282 (30.916;57.648) | 0.000 | 23.093 (9.229;36.956) | 0.001 | -0.657 (-0.949;-0.365) | 0.000 |
| Korrigiert 1 | 40.994 (26.221;55.767) | 0.000 | 18.224 (4.008;32.439) | 0.012 | -0.473 (-0.808;-0.138) | 0.006 |
| Korrigiert 2 | 40.472 (24.941;56.003) | 0.000 | 13.829 (-1.090-28.749) | 0.069 | -0.432 (-0.774;-0.090) | 0.013 |

¹ Korrigiert um Alter und Geschlecht

² Korrigiert um Alter, Geschlecht, Indikation (Vitium, Endokarditis, Bypass, Aortal), Grunderkrankungen (KHK, pulmonale Hypertonie), EF, ANV, NOD und / oder Tod

Sowohl auf die Aufenthaltsdauer, wie auch auf die Beatmungszeit, hat die präoperative Nierenfunktion einen signifikanten Einfluss. Die Erhöhung des Cystatin C um 1 ergibt eine mehr als doppelt so lange Aufenthaltsdauer bzw. eine gut 40-fach längere Beatmungszeit. Selbst durch eine Korrektur für Alter, Geschlecht, sowie in einem weiteren Schritt für die Grunderkrankung und Operationsdauer bleibt dieser Einfluss erhalten.

In ganz ähnlicher Form zeigt sich dies auch für das Kreatinin, wobei die Korrektur zu einer deutlicheren Abnahme dieses Einflusses führt, verglichen mit dem Cystatin C-Wert.

4.6 Differenzen Retentionswerte prä- zu postoperativ

Wie oben dargestellt, besitzen die präoperativen Kreatinin- und Cystatin C-Werte eine prognostische Wertigkeit für die Vorhersage von Komplikationen postoperativ.

Darauf aufbauend soll untersucht werden, ob sich durch eine Verlaufskontrolle innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ, diese prognostische Wertigkeit möglicherweise steigern lässt.

4.6.1 Cystatin C-Differenz prä- zu postoperativ

Durch rasche postoperative Verlegungen der Patienten von der Intensivstation wurde bei einigen das Cystatin C am 1. postoperativen Tag nicht routinemäßig bestimmt. Somit reduziert sich die Anzahl der Patienten auf 557 bei denen prä- und postoperativ das Cystatin C vorlag.

Tabelle 24: Prä- und postoperative Nierenfunktionsparameter

| Parameter | Normbereich | präoperativ Mw ± stabw | 1.Tag Post-OP Mw±stabw | Anzahl (n) |
|------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Kreatinin [mg/dl] | bis 0,7 - 1,2 (m) bis 0,5 - 0,9 (w) | 1,1 ± 0,4 (m) 1,0 ± 0,7 (w) | 1,0 ± 0,4 (m) 0,8 ± 0,3 (w) | 372 (m) 185 (w) |
| Cystatin C [mg/l] | bis 0,47 - 1,09 | 1,16 ± 0,47 (m) 1,27 ± 0,53 (w) | 1,06 ± 0,44 (m) 1,11 ± 0,50 (w) | 372 (m) 185 (w) |

Im Vergleich zu den präoperativen Retentionswerten ergibt sich im Mittel ein leichter postoperativer Abfall des Kreatinin- und des Cystatin C-Wertes.

Im nächsten Schritt wurde die Berechnung der Differenzen zwischen den prä- und postoperativen Cystatin C-Werten durchgeführt. Diese Differenzen wurden anschließend in Quartile eingeteilt.

Tabelle 25: Darstellung der Quartile auf der Basis der Cystatin C-Differenz

| | Cystatin C-Differenz | ± Stabw |
|------------------------|-----------------------------|----------------|
| 1.Quartil -0,24 | -0,42 | 0,22 |
| 2.Quartil -0,13 | -0,18 | 0,03 |
| 3.Quartil 0,01 | -0,06 | 0,04 |
| 4.Quartil 1,57 | 0,20 | 0,24 |

Bei einem Teil der Patienten zeigt sich ein postoperativer Abfall des Cystatin C-Wertes, in der letzten Quartile hingegen ein Anstieg. Um diese Veränderungen zunächst im Hinblick auf die vorbestandene renale Funktion bzw. den Ausgangswert des Cystatin C zu beziehen, erfolgt die nachfolgende Darstellung.

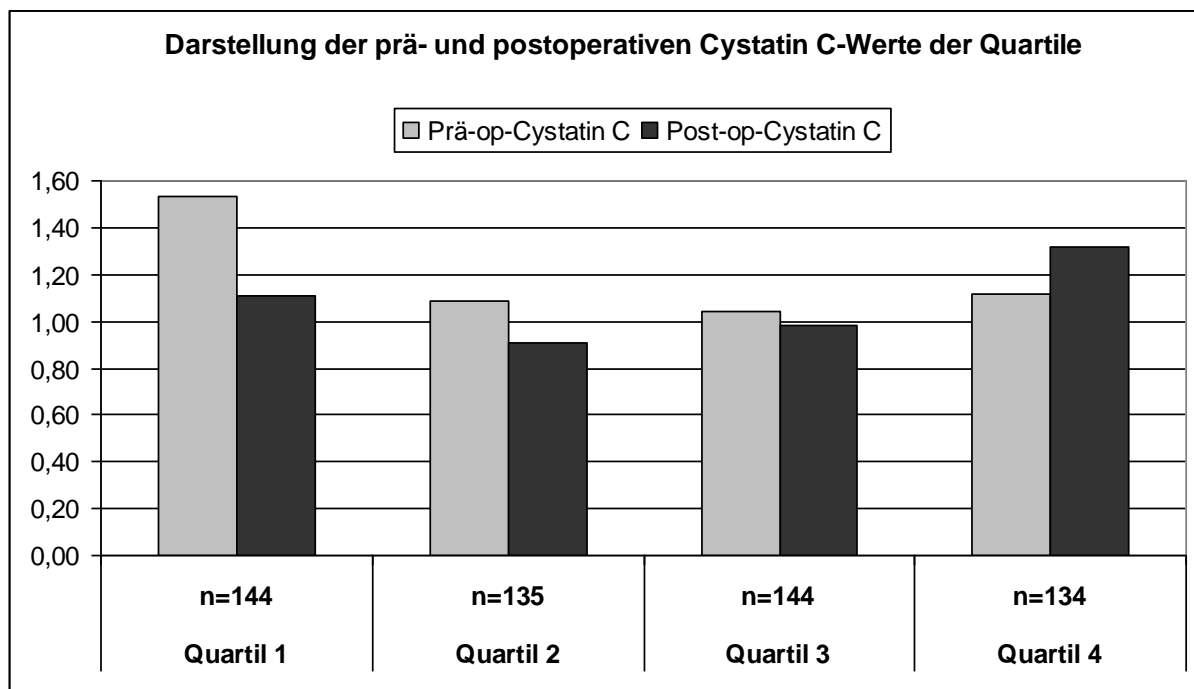


Abbildung 9: Darstellung der prä- und postoperativen Cystatin C-Werte der Quartile

Um mögliche Faktoren zu überprüfen, die einen Einfluss nehmen könnten auf die teils widersprüchlichen Differenzen der prä- und postoperativen Cystatin C-Werte, sind nachfolgend die 4 Quartile mit Blick auf Endpunkte, Patientenparameter wie Alter, aber auch relevante präoperative Laborparameter dargestellt, ebenso wie die Indikation und die wesentlichen Operationsparameter.

Tabelle 26: Eigenschaften der Population der verschiedenen Cystatin C- Quartile

| | Quartile 1 | Quartile 2 | Quartile 3 | Quartile 4 |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| n | 144 | 135 | 144 | 134 |
| AKIN 0 | 68,1 % | 86,7 % | 84,0 % | 55,2 % |
| AKIN 1 | 16,7 % | 5,9 % | 9,0 % | 20,9 % |
| AKIN 2 | 3,5 % | 3,0 % | 4,2 % | 9,0 % |
| AKIN 3 | 2,1 % | 1,5 % | 0,0 % | 6,0 % |
| ANV | 31,9 % | 13,3 % | 16,0 % | 44,8 % |
| HD | 9,7 % | 3,0 % | 2,8 % | 9,0 % |
| NOD | 12,5 % | 3,7 % | 4,9 % | 9,7 % |
| Tod | 5,6 % | 1,5 % | 1,4 % | 3,7 % |
| ♂ | 55,6 % | 70,4 % | 70,8 % | 70,9 % |
| Alter [J] | 67,6 | 60,5 | 60,6 | 64,8 |
| BMI [kg/m²] | 27,5 | 27,2 | 28,2 | 29,2 |
| Präop Kreatinin [mg/dl] | 1,2 | 1,0 | 1,0 | 1,2 |
| Präop Cystatin C [mg/l] | 1,53 | 1,09 | 1,04 | 1,11 |
| proBNP | 1912,8 | 996,8 | 1254,7 | 2250,3 |
| Albumin [g/l] | 43,8 | 46,1 | 45,4 | 44,5 |
| Postop Kreatinin [mg/dl] | 1,0 | 0,8 | 0,9 | 1,2 |
| Postop Cystatin C [mg/l] | 1,11 | 0,91 | 0,98 | 1,32 |
| EuroScore I | 6,46 | 5,14 | 5,08 | 6,26 |
| OP-Dauer [min] | 173,2 | 163,8 | 161,7 | 180,0 |
| HLM-Zeit [min] | 80,0 | 79,8 | 78,0 | 95,3 |
| Beatmungszeit [h] | 51,31 | 19,63 | 23,20 | 38,99 |
| Volumengabe [ml/24h] | 6482,0 | 6487,3 | 5895,7 | 6227,8 |
| Volumenbilanz [ml/24h] | 4051,3 | 3721,6 | 3036,8 | 3664,2 |

Das Auftreten eines ANV oder anderer Endpunkte ist im ersten und vierten Quartil am höchsten. Dieser angedeutete u-förmige Verlauf zwischen den Quartilen ist auch für eine Vielzahl von Laborwerten wie z.B. für das proBNP zu beobachten, aber auch für Verlaufsparameter wie die Aufenthaltsdauer oder auch OP-relevante Parameter wie die Zeit der HLM.

Formal könnten Unterschiede der Volumenbilanzen auch für die gemessenen Differenzen verantwortlich sein. Die Volumengabe, die effektive Volumen-Bilanz und auch das Albumin waren allerdings in allen Quartilen vergleichbar.

4.6.2 Bedeutung der Differenz des Cystatin C für das ANV

Wie oben dargestellt, zeigt sich für die Quartile der Differenzen des Cystatin C ein u-förmiger Verlauf im Hinblick auf das Auftreten eines ANV, wie graphisch nachfolgend dargestellt.

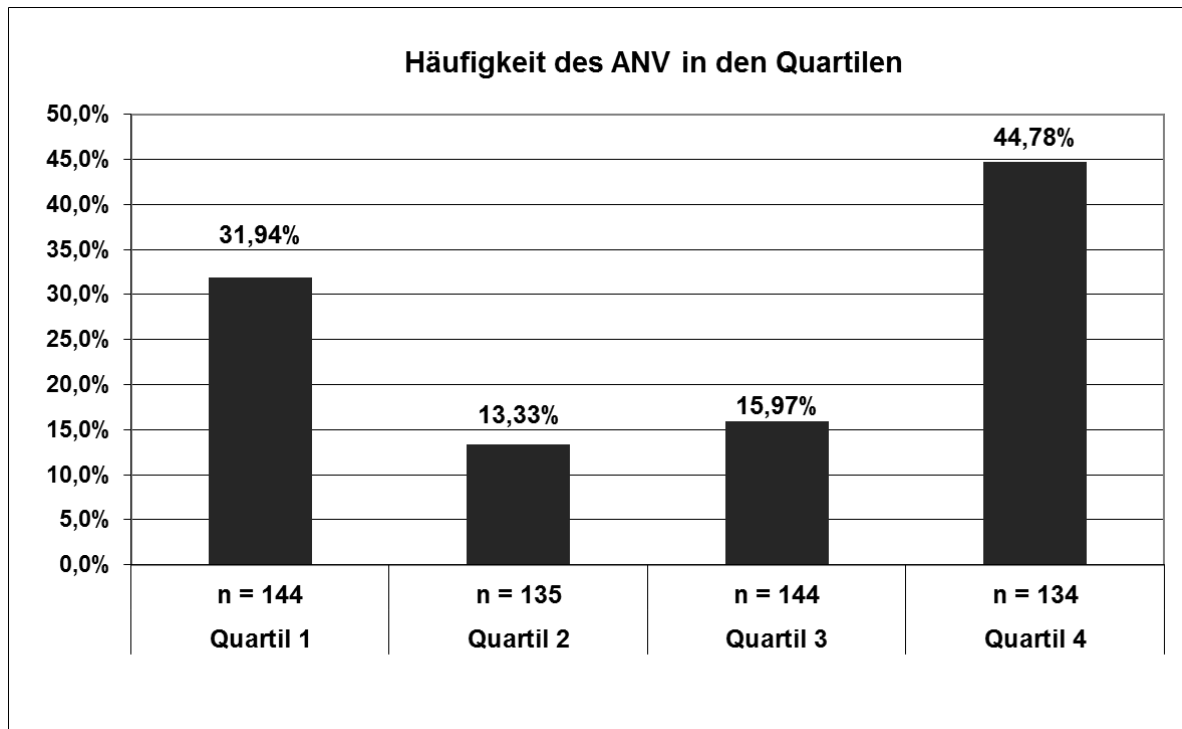


Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeit des ANV in den Cystatin C-Quartilen

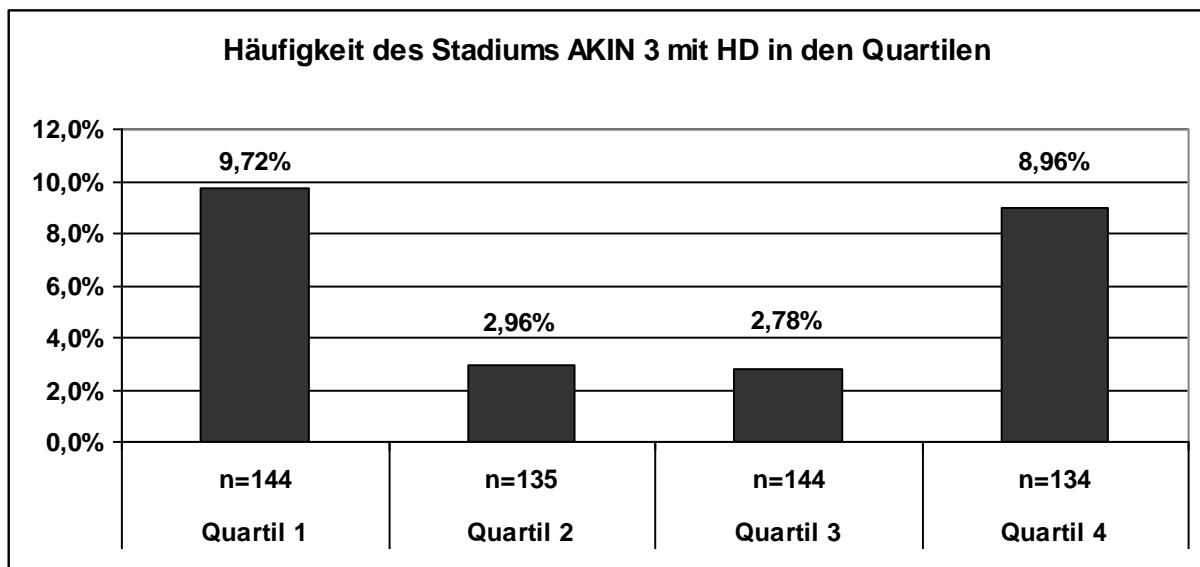


Abbildung 11: Darstellung der Häufigkeit eines dialysepflichtigen ANV innerhalb der Quartile der Differenzen der prä- und postoperativen Cystatin C-Werte

Im ersten und vierten Quartil kommt es nicht nur zu einem vermehrten Auftreten eines ANV, auch der Schweregrad, festgemacht an der Dialysepflicht des ANV, weist einen derartigen u-förmigen Verlauf auf.

4.6.3 Bedeutung der Differenz des Cystatin C für NOD und Tod

Vergleichbar mit dem oben gezeigten u-förmigen Verlauf für das Auftreten eines ANV innerhalb der Quartile, zeigt sich ein ähnlicher Zusammenhang für NOD und TOD. Das relative Risiko für das Auftreten einer NOD oder des Todes im ersten und vierten Quartil ist etwa doppelt so hoch wie in den mittleren beiden Quartilen.

4.6.4 Kreatinin-Differenz prä- zu postoperativ

Die oben gezeigte Differenz des prä- und postoperativen Cystatin C wirft die Frage auf, welches Bild sich ergeben würde, wenn man anstelle des Cystatin C-Wertes den Kreatinin-Wert vergleicht.

Tabelle 27: Darstellung der Quartile auf Basis der Kreatinin-Differenz

| | Kreatinin-Differenz | ± Stabw |
|--------------------------|----------------------------|----------------|
| 1. Quartile - 0,3 | -0,43 | 0,64 |
| 2. Quartile - 0,2 | -0,2 | 0,0 |
| 3. Quartile 0,0 | -0,06 | 0,05 |
| 4. Quartile 6,2 | 0,34 | 0,70 |

Das Auftreten eines ANV nimmt vom ersten bis zum vierten Quartil quasi linear von rund 14 % auf 65 % zu. Auch die Dialysepflicht bei Auftreten eines ANV nimmt fast linear über die Quartile zu. Ein ganz ähnliches Bild zeigt sich für die Endpunkte NOD und Tod: In den ersten drei Quartilen trat eine NOD bei 3,8 - 5,6 % der Patienten auf. Das relative Risiko lag bei den Patienten in der vierten Quartile ca. 5 - 7-mal höher.

Tabelle 28: Eigenschaften der Population der verschiedenen Kreatinin-Quartile

| | Quartile 1 | Quartile 2 | Quartile 3 | Quartile 3 |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| n | 156 | 142 | 180 | 79 |
| AKIN 0 | 85,9 % | 79,6 % | 75,6 % | 34,2 % |
| AKIN 1 | 7,7 % | 13,4 % | 12,2 % | 25,3 % |
| AKIN 2 | 1,3 % | 3,5 % | 5,0 % | 13,9 % |
| AKIN 3 | 1,3 % | 0,0 % | 3,3 % | 6,3 % |
| ANV | 14,1 % | 20,4 % | 24,4 % | 65,8 % |
| HD | 3,8 % | 3,5 % | 3,9 % | 20,3 % |
| NOD | 3,8 % | 3,5 % | 5,6 % | 27,8 % |
| Tod | 2,6 % | 0,7 % | 3,3 % | 7,6 % |
| ♂ | 64,1 % | 61,3 % | 71,1 % | 72,2 % |
| Alter [J] | 63,2 | 61,5 | 63,1 | 67,9 |
| BMI [kg/m²] | 27,3 | 27,2 | 28,6 | 29,7 |
| Präop Kreatinin [mg/dl] | 1,31 | 1,04 | 1,00 | 1,10 |
| Präop Cystatin C [mg/l] | 1,28 | 1,14 | 1,09 | 1,36 |
| proBNP | 1624,3 | 1570,7 | 1297,9 | 2240,0 |
| Albumin [g/l] | 45,5 | 45,5 | 44,9 | 43,1 |
| Postop Kreatinin [mg/dl] | 0,87 | 0,84 | 0,94 | 1,44 |
| Postop Cystatin C [mg/l] | 1,05 | 0,98 | 1,02 | 1,43 |
| Euro-Score I | 5,5 | 5,8 | 5,4 | 7,0 |
| OP-Dauer [min] | 159,2 | 165,5 | 164,9 | 208,3 |
| HLM-Zeit [min] | 71,9 | 82,0 | 81,5 | 110,9 |
| Beatmungszeit [h] | 24,1 | 26,6 | 26,1 | 80,7 |
| Volumengabe [ml/24h] | 6197,0 | 6190,0 | 6365,1 | 6345,1 |
| Volumenbilanz [ml/24h] | 3314,5 | 3576,0 | 3713,5 | 4061,1 |

Ein direkter Vergleich mit den Cystatin C-Quartilen zeigt, dass bei Patienten in dem ersten Cystatin C-Quartil ein ANV rund doppelt so häufig auftrat wie bei Patienten in dem ersten Kreatinin-Differenz-Quartil (31,9 % vs. 14,1 %). In ganz ähnlicher Form ergeben sich auch die Unterschiede für die anderen Endpunkte. Vereinfacht könnte man einen u-förmigen Verlauf beim Cystatin C versus eines linear ansteigenden Verlaufs beim Kreatinin beschreiben.

Entsprechend kann gefolgert werden, dass ein Anstieg des Kreatinin-Wertes von prä- zu postoperativ mit einem erhöhten Auftreten eines ANV oder anderer Komplikationen assoziiert ist. Dagegen kann anhand der Differenz eines prä- und postoperativen Cystatin C-Wertes dies nicht unbedingt abgeleitet werden.

4.7 Einfluss der präoperativen Retentionswerte und deren Differenz zum postoperativen auf das Auftreten von ANV und anderen Komplikationen

Die Bedeutung der präoperativen Nierenfunktion bzw. des präoperativ bestimmten Cystatin C- und Kreatinin-Wertes wurde weiter oben dargestellt. Deren Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen ANV oder anderer Komplikationen soll nachfolgend mittels der binär logistischen Regressionsanalyse untersucht werden. Gleichzeitig wird vergleichend dargestellt, inwieweit die Differenz der prä- und postoperativen Werte einen Einfluss auf die Entwicklung von postoperativen Komplikationen hat.

Tabelle 29: Logistische Regressionsanalyse für Cystatin C und Kreatinin sowie deren Differenzen (D) zwischen prä- und postoperativ auf die Entwicklung eines ANV

| | Cystatin C | | D-Cystatin C | | Kreatinin | | D-Kreatinin | |
|--------------------------------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|
| | OR | p-Value | OR | p-Value | OR | p-Value | OR | p-Value |
| Rohdaten | 5.880 (3.799;9.101) | 0.000 | 2.688 (1.296;5.576) | 0.008 | 4.687 (2.884;7.619) | 0.000 | 3.111 (1.659;5.833) | 0.000 |
| Korrigiert ¹ | 3.994 (2.549;6.258) | 0.000 | 2.932 (1.397;6.154) | 0.004 | 3.102 (1.882;5.113) | 0.000 | 2.992 (1.548;5.783) | 0.001 |
| Korrigiert ² | 3.342 (2.094;5.333) | 0,000 | 3.330 (1.546;7.177) | 0.002 | 2.494 (1.501;4.144) | 0.000 | 3.039 (1.553;5.949) | 0.001 |
| AUC | 0.629 | | 0.616 | | 0.617 | | 0.612 | |

¹ Korrigiert um Alter und Geschlecht

² Korrigiert um Alter, Geschlecht, Indikation (Vitium, Endokarditis, Bypass, Aortal), Grunderkrankungen (KHK, Pulmonaler Hypertonus), EF

Der Anstieg des Cystatin C hat einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines ANV. Durch einen Anstieg des präoperativen Cystatin C um 1 mg/l steigt das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen ANV um das 5,9 -fache. Selbst nach einer Korrektur für das Alter, Geschlecht, Indikation, kardialer Grunderkrankung oder auch der Ejektionsfraktion ist das Risiko noch 3,3 -fach erhöht. Die Differenz von prä- und postoperativem Cystatin C-Wert hat keinen höheren Einfluss als der präoperative Cystatin C-Wert.

Im Vergleich ist der Einfluss des präoperativen Kreatinins auf die Entwicklung eines postoperativen ANV etwas geringer als der des Cystatin C. Interessanterweise kann durch die Hinzunahme des postoperativen Wertes der Einfluss des Kreatinins angehoben werden, allerdings bleibt dieser weiterhin geringer als der des präoperativen Cystatin C

Tabelle 30: Logistische Regressionsanalyse für Cystatin C und Kreatinin sowie deren Differenzen (D) zwischen prä- und postoperativ auf die Entwicklung einer NOD

| | Cystatin C | | D-Cystatin C | | Kreatinin | | D-Kreatinin | |
|-------------------------------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|-------------------------|---------|
| | OR | p-Value | OR | p-Value | OR | p-Value | OR | p-Value |
| Rohdaten | 4.244 (2.671;6.742) | 0.000 | 0.665 (0.205;2.158) | 0.497 | 1.514 (0.993;2.310) | 0.054 | 4.417 (1.929;10.111) | 0.000 |
| Korrigiert¹ | 3.109 (1.871;5.168) | 0.000 | 0.809 (0.282;2.326) | 0.694 | 2.305 (0.861;1.978) | 0.210 | 4.454 (1.854;10.699) | 0.001 |
| Korrigiert² | 2.787 (1.612;4.817) | 0.000 | 0.826 (0.283;2.415) | 0.727 | 0.977 (0.616;1.550) | 0.922 | 4.273 (1.706;10.700) | 0.002 |
| AUC | 0.518 | | 0.513 | | 0.509 | | 0.525 | |

¹ Korrigiert um Alter und Geschlecht

² Korrigiert um Alter, Geschlecht, Indikation (Vitium, Endokarditis, Bypass, Aortal), Grunderkrankungen (KHK, Pulmonaler Hypertonus), EF

Ähnlich wie für das ANV oben dargestellt, hat der präoperative Cystatin C-Wert auch einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer NOD. Im Gegensatz dazu erreichen weder die Differenz des prä- zu postoperativen Cystatin C-Wertes noch der präoperative Kreatinin-Wert hierfür ein Signifikanzniveau. Allerdings hat die Differenz des prä- zu postoperativen Kreatinin-Wertes einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer NOD.

Tabelle 31: Logistische Regressionsanalyse für Cystatin C und Kreatinin sowie deren Differenzen (D) zwischen prä- und postoperativ auf die Entwicklung eines kombinierten Endpunktes (wenigstens ein Endpunkt gegeben von Tod, ANV und/oder NOD)

| | Cystatin C | | D-Cystatin C | | Kreatinin | | D-Kreatinin | |
|-------------------------------|-------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|
| | OR | p-Value | OR | p-Value | OR | p-Value | OR | p-Value |
| Rohdaten | 7.616 (4.763;12.177) | 0.000 | 2.017 (0.999;4.072) | 0.050 | 5.328 (3.244;8.752) | 0.000 | 3.344 (1.782;6.276) | 0.000 |
| Korrigiert¹ | 4.879 (3.033;7.850) | 0.000 | 2.256 (1.102;4.618) | 0.026 | 3.427 (2.062;5.696) | 0.000 | 3.274 (1.684;6.365) | 0.000 |
| Korrigiert² | 4.160 (2.543;6.808) | 0.000 | 2.600 (1.237;5.462) | 0.012 | 2.793 (1.665;4.682) | 0.000 | 3.272 (1.660;6.452) | 0.001 |
| AUC | 0.657 | | 0.623 | | 0.636 | | 0.639 | |

¹ Korrigiert um Alter und Geschlecht

² Korrigiert um Alter, Geschlecht, Indikation (Vitium, Endokarditis, Bypass, Aortal), Grunderkrankungen (KHK, Pulmonaler Hypertonus), EF

Aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen kann der Endpunkt Tod nur unzureichend statistisch ausgewertet werden. Daher wurde ein gemeinsamer Endpunkt eingeführt, bei dem wenigstens einer der Endpunkte ANV und NOD zusammen mit dem Tod auftritt, wenngleich das ANV aufgrund seiner Häufigkeit eine statistische Verzerrung herbeiführt.

Auch hierbei zeigt sich, dass ein präoperativ erhobener Cystatin C-Wert einen größeren Einfluss auf die Entwicklung dieses kombinierten Endpunktes hat als das Kreatinin oder die Differenz zwischen den prä- und postoperativen Retentionswerten.

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse zeigt sich, dass der Einfluss eines präoperativen Cystatin C-Wertes für die Entwicklung eines ANV oder einer postoperativen Komplikation höher ist als der des präoperativen Kreatinin-Wertes. Eine Messung des Cystatin C-Wertes am postoperativen Tag ergibt aber keine weitere Verbesserung.

Dagegen scheint die Bildung der Differenz des prä- und postoperativen Kreatinin-Wertes einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen zu haben und dieser ist im Vergleich zum alleinigen präoperativen Kreatininwert höher.

Somit scheint eine postoperative Cystatin C-Bestimmung entbehrlich, wohingegen sich die postoperative Kreatinin-Bestimmung zur weiteren Risikostratifizierung als nützlich erweist.

5 Diskussion

5.1 *Einleitung*

In dieser prospektiven interdisziplinären Studie konnte die Bedeutung der präoperativen Bestimmung von Cystatin C zur Abschätzung der renalen Funktion und dem Auftreten postoperativer Komplikationen bei Patienten mit elektiven kardiochirurgischen Eingriffen gezeigt werden.

5.2 *Populationsbeschreibung*

In der Studie wurden insgesamt 865 Patienten mit einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff eingeschlossen. Die Einschlussquote gemessen an allen kardiochirurgischen Eingriffen im Zeitraum dieser Studie lag bei 74 %, da Notfalloperationen, dringende Operationen, die abends oder nachts durchgeführt wurden oder Eingriffe, die die Lunge betrafen, nicht in die Studie mit aufgenommen wurden. Die Größe unseres Patientenkollektivs in dieser prospektiven Studie ist im Vergleich zu denen in der Literatur eher überdurchschnittlich groß. Die Populationsgrößen bei prospektiven Studien liegen häufig bei weniger als 350 Patienten (12, 25), oder es wurden bei ähnlichen Fragestellungen und vergleichbaren Populationsgrößen meist retrospektive Studien durchgeführt (57).

Die Geschlechtsverteilung von 2:1 Männern:Frauen entspricht dem überwiegend publizierten Geschlechterverhältnis, ebenso wie das durchschnittliche Alter von 63,5 Jahren zum Zeitpunkt der Operation oder der BMI von 27 kg/m² (30, 41).

Ziel der Studie war die Identifikation von Risikomarkern und -faktoren für das ANV und andere Komplikationen bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen, ungeachtet der Indikation. Auch Kombinations- oder Re-Eingriffe wurden daher eingeschlossen, wobei in rund einem Drittel der Fälle ein Kombinationseingriff erfolgte. Hierin unterscheidet sich unsere Studie von vielen in der Literatur, in denen die Indikation oder die Operationstechnik ein Ein- bzw. Ausschlusskriterium darstellen. Unser Vorgehen geschah unter der Vorstellung, dass einerseits der Patient eine Reihe individueller Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten aufweist, die letztlich einen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen wie dem ANV haben, und andererseits nicht die Indikation oder Operationstechnik, sondern vielmehr die Operationsdauer bzw. die Einsatzdauer der HLM relevant sein dürften für perioperative Organschädigungen. Ein weiterer Aspekt, auf Grund dessen möglichst alle Indikationen und Operationstechniken bei elektiven Operationen einzuschließen waren, war die Überlegung, die Ergebnisse auf möglichst alle elektiven kardiochirurgischen Patienten übertragen zu können. Dagegen basieren

die in der Literatur dargestellten Patientenkollektive meist auf einer überwiegenden Operationsart mit einer überwiegenden Indikation z.B. eine koronararterielle Bypass-Operation bei koronarer Herzerkrankung (5). Es kann daher schwierig sein, die Ergebnisse dieses selektiven Patientenkollektives und die Ergebnisse der hier hinzugezogenen Studien mit anderen Studien, die ein anderes kardiochirurgisches Kollektiv beschreiben, zu vergleichen.

5.3 Bestimmung der Nierenfunktion

Als Goldstandard zur Bestimmung der Nierenfunktion dient häufig die Bestimmung der Inulin-Clearance (58). Die Aufwendigkeit und die Invasivität des Verfahrens, sowie deren gute Übereinstimmung mit der Kreatinin-Clearance mittels 24h-Sammelurins (59), lässt dieses Bestimmungsverfahren im klinischen Alltag etwas in den Hintergrund rücken. Die Gewinnung eines 24h-Sammelurins ist jedoch ebenfalls im klinischen Alltag recht aufwendig und mit Fehlern behaftet, so dass die Abschätzung der präoperativen Nierenfunktion meist anhand des Kreatinins erfolgt.

Da die Kreatinin-Konzentration von der Muskelmasse des Patienten und somit indirekt von seinem Alter, Geschlecht und Trainingszustand (36) abhängt, wurden Formeln zur Einschätzung der Nierenfunktion, die diese Einflussfaktoren berücksichtigen, entwickelt.

Anhand unserer Daten konnten wir zeigen, dass es deutliche Unterschiede bei der Einschätzung der präoperativen Nierenfunktion je nach verwendeter Formel gab.

Das männliche Geschlecht führte zu einer Überschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Formel. Zudem besteht ein Einfluss des BMI auf die Berechnungen der Clearance, welcher besonders für die Cockcroft-Gault Formel ausgeprägt ist. Je höher der BMI war, desto höher war die berechnete GFR. Diese BMI-abhängige Fehleinschätzung der Nierenfunktion zeigte sich nicht bei der Verwendung der MDRD- und der CKD-EPI-Formel. Inzwischen wird in Deutschland die Clearance kaum noch nach Cockcroft-Gault berechnet.

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie wurde von den meisten Laboren automatisch neben dem Serum-Kreatinin auch die GFR nach MDRD angegeben, da hierzu nur Geschlecht und Alter notwendig sind und diese Daten automatisch durch Vorname und Geburtsdatum eines Patienten dem Labor vorliegen.

Formal ist die MDRD-Formel nur für Patienten bis zum 70. Lebensjahr validiert und somit für den größten Anteil dieses kardiochirurgischen Patientenkollektivs nicht anwendbar (36). Daher wurde für Patienten > 70 Jahre die entsprechende GFR unter Hinweis auf das Alter vom Labor auch nicht automatisch ausgegebenen. In unserer Studie waren 42,3 % der Patienten älter als 69 Jahre. Die von uns mittels MDRD-Formel berechnete Clearance wich aber meistens nur gering von der ab, die mittels CKD-EPI- oder Cockcroft-Gault-Formel berechnet wurde. Daher

scheint zumindest in unserem Kollektiv die Anwendung der MDRD-Formel auch für Patienten > 70 Jahre möglich. Bei der Verwendung der MDRD-Formel bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion ($GFR > 60 \text{ ml/min}$) kommt es formal zu einer Unterschätzung der Nierenfunktion (63). Dieser Aspekt spielt aber unter einem klinisch orientierten Blickwinkel keine große Rolle. Letztlich sollten Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, ($GFR < 60 \text{ ml/min}$) identifiziert werden, wobei für den klinischen Alltag die grobe Einschätzung der Nierenfunktion in Kategorien wie „gute“ ($> 60 \text{ ml/min}$), „eingeschränkte“ ($30 - 60 \text{ ml/min}$) oder „deutlich eingeschränkte Nierenfunktion“ ($< 30 \text{ ml/min}$) von Bedeutung ist und weniger die präzise, auf den Milliliter genaue Bestimmung (11, 22).

Im klinischen Alltag am Krankenbett sind Clearance-Formeln wenig hilfreich, wenn die entsprechende GFR nicht automatisch vom Labor ausgegeben wird, da die Berechnung meist nur mit Hilfe eines Rechenprogramms möglich ist. Daher ist im klinischen Alltag leider zu beobachten, dass in solchen Fällen zur Abschätzung der GFR häufig der absolute Kreatinin-Wert herangezogen wird, der jedoch allen berechneten Formen unterlegen (69) ist.

Insbesondere bei älteren oder eher muskelschwachen, aber fettleibigen Patienten kann es daher zu einer Überschätzung der GFR kommen, wodurch Patienten gefährdet werden können. Die Relevanz der genauen Einschätzung der Nierenfunktion zeigt sich beispielsweise anhand der neuen oralen Antikoagulanzen, wie z.B. Pradaxa, das überwiegend renal eliminiert wird und bei Fehleinschätzung der Nierenfunktion zu lebensbedrohlichen Blutungen führen kann (65, 70, 71).

Als Alternative zum Kreatinin wird seit 1985 Cystatin C zur Bestimmung der Nierenfunktion verwendet. Im Gegensatz zum Kreatinin wird das Cystatin C in seiner Konzentration durch das Alter, das Geschlecht oder die Muskelmasse kaum beeinflusst (24), wohl aber von Steroiden, Schilddrüsenhormonen, einem Tumor oder einer Schwangerschaft. Diese Einflussfaktoren spielen aber im klinischen Alltag bzw. in unserem kardiochirurgischen Patientenkollektiv eine eher untergeordnete Rolle. Ebenfalls automatisiert kann auf der Basis des Cystatin C-Wertes die entsprechend berechnete GFR vom Labor ausgegeben werden (57). Zum Zeitpunkt der Studie wurde diese Berechnung meist unter Verwendung der Formel nach Rodt oder Fleischauer durchgeführt. Im Labor der Universitätsklinik wurde, wie auch in dieser Arbeit, die Formel nach Rodt verwendet.

Ein weiterer Vorteil des Cystatin C ist die Erfassung der Nierenfunktion $> 60 \text{ ml/min}$, d.h. es besteht kein „blinder Bereich“, wodurch bereits früh eine Funktionseinschränkung der Nieren erfasst wird – auch wenn das Kreatinin dann noch normwertig wäre. Gleichzeitig wird aber auch eine eingeschränkte Nierenfunktion gut erfasst. Daher eignet sich das Cystatin C als Screening-Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion (20).

Obwohl das Cystatin C als Nierenfunktionsmarker bereits seit mehr als 25 Jahren zur Verfügung steht, wird es nur selten als Routineparameter eingesetzt bzw. ist es an einigen Zentren gar nicht Teil der Laborbestimmungen. Dies ist neben den formal höheren Kosten, wohl auch auf die bisweilen noch divergente Ansichten in der Literatur im Hinblick auf seine Wertigkeit als Parameter zur Nierenfunktionsbestimmung, im Vergleich zum Kreatinin begründet (8, 19, 26).

Bei der Bestimmung der renalen Funktion ist im klinischen Alltag, ungeachtet des hierfür verwendeten Laborparameters, der entscheidende Aspekt die Verlässlichkeit der Messmethode. Im klinischen Alltag wird in erster Linie der Kreatininwert beachtet, wenngleich die Höhe des Kreatinins nur bedingt eine Aussage zur Clearance zulässt. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Einschätzung der renalen Funktion auf Basis des Cystatin C und des Serum-Kreatinins sich bei Patienten teils deutlich unterschied. Von 721 Patienten lagen bei 359 (49,8 %) Patienten das Kreatinin und das Cystatin C übereinstimmend im normwertigen Bereich, bei 25,8 % lagen die präoperativen Werte gleichsinnig erhöht vor. Die entsprechenden GFR-Berechnungen lagen allesamt um 90 ml/min bzw. um 45 ml/min. Dagegen unterschied sich die Aussage der präoperativen Cystatin C- und Kreatinin-Werte bei 176 Patienten (24,4 %) voneinander, wobei 142 / 176 (80,7 %) das Cystatin C oberhalb der Norm, das Kreatinin aber normwertig war. Die entsprechenden GFR-Werte lagen zwischen 54,6 ml/min (GFR-Cyst C) und 74,3 - 80,9 ml/min (GFR-Berechnungen auf der Basis des Kreatinin-Wertes). Bei nur 34 / 176 (19,3 %) Patienten lag der Cystatin C-Wert über der Norm, wohingegen das Kreatinin normwertig war. Deren durchschnittliche GFR auf Basis des Cystatin C lag bei 82,4 ml/min, die mittels Kreatinin berechnete GFR bei 56,2 ml/min (MDRD und für Cockcroft-Gault bzw. CKD-EPI bei 65,6 ml/min bzw. 67,7 ml/min). Erstaunlicherweise waren diese 34 Patienten rund 10 Jahre jünger als die oben beschriebenen 142 Patienten. Dies lässt den Schluss zu, dass eine Überschätzung der renalen Funktion auf der Basis des Kreatinins eher bei älteren Menschen auftritt. Als mögliche Erklärungen hierfür lassen sich anführen: Der „Kreatinin-blinde“ Bereich und die mit dem Alter verbundene Abnahme der Muskelmasse, wodurch die GFR eher überschätzt wird. Gerade dieser Aspekt ist eigentlich nicht neu, auch früher wurde schon darauf hingewiesen, dass die Bestimmung der renalen Funktion gerade bei älteren Patienten mittels Cystatin C vorteilhaft sei (20). Da insbesondere ältere Patienten unter Arrhythmien leiden und daher zunehmend auch die neue Gruppe von oralen Antikoagulanzen verordnet bekommen, ist eine korrekte Einschätzung der renalen Funktion, insbesondere aber die Vermeidung einer Überschätzung im Hinblick auf drohende Komplikationen bei Fehleinschätzung der Nierenfunktion, elementar (65, 70, 71). Da sich in dieser Arbeit Unterschiede von durchschnittlich bis zu 25 ml/min bei der Abschätzung der GFR auf Basis von Cystatin C und Kreatinin ergaben, kann dies im Einzelfall zu deutlich größeren Abweichungen führen. Da

die entsprechende mittlere GFR jeweils deutlich über oder unter 60 ml/min lag, hätte dies bei der Dosierung der renal eliminierten Medikamente eine wesentliche Bedeutung.

Betrachtet man hingegen die berechnete durchschnittliche GFR aller 721 Patienten, so zeigen sich ähnlich gute Werte von 72,5 ml/min bei der GFR-Berechnung mittels Cystatin C wie bei den auf Kreatinin basierenden GFR-Berechnungen von 77,4 ml/min (CKD-EPI) bzw. 83,7 ml/min (C.-G.). Individuelle Faktoren, wie das Alter, führen hingegen zu deutlichen Abweichungen bei der auf Kreatinin oder Cystatin C basierenden Berechnung. In Hinblick auf die Patientensicherheit, aber auch unter einem pharmako-legalen Gesichtspunkt, erscheint die Messung von Cystatin C zur Bestimmung der renalen Funktion daher günstiger bzw. empfehlenswerter.

5.4 Postoperative Komplikationen – präoperative Nierenfunktion

Aus der Vielzahl möglicher postoperativer Komplikationen nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff wurden das ANV, die NOD und der Tod sowie einige postoperative Verlaufsparmeter wie z.B. die Beatmungsdauer untersucht.

5.4.1 Akutes Nierenversagen (ANV)

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine häufige Komplikation nach einem kardiochirurgischen Eingriff. Es wurde in dieser Studie gemäß den AKIN-Kriterien definiert (44). Von den 865 Patienten erlitten 25,8 % ein postoperatives ANV, 6,4 % aller Patienten erlitten ein dialysepflichtiges ANV.

In der Literatur findet sich eine Häufigkeit des ANV zwischen 1 % und 40,3 %. Dabei sind folgende Unterschiede zu beachten: Die Definition des ANV und die Patientenkollektive. Das ANV wird u.a definiert als ein Anstieg des Kreatinins um 0,3 mg/dl, um über 20 % oder um mindestens 25 % in der ersten postoperativen Woche (5, 56, 41). Andere sprechen erst von einem ANV ab einem Serum-Kreatinin ab 1,5 mg/dl oder, wenn das Kreatinin um 1 mg/dl über dem Normwert liegt bzw. eine Dialysepflicht besteht (16, 15).

Zudem scheint die Zusammenstellung selektiver Patientenkollektive eine unterschiedliche Häufigkeit des ANV zu bedingen, welche zwischen 7,9 % (15) und 40,3 % (5) angegeben wird. Die ANV-Rate einer gemischten Studienpopulation, vergleichbar der unseren, wird auf einem unserer Studie vergleichbaren Niveau mit 13,5 % beschrieben (56). Letztlich bleibt es aber auf Grund der genannten Unterschiede bezüglich der Definition des ANV und den teils selektiven kardiochirurgischen Populationen schwierig, die Inzidenz des postoperativen ANV, in unserer Studie von rund 25 %, mit vielen in der Literatur beschriebenen Inzidenzen zu vergleichen.

Die Bedeutung der präoperativen renalen Funktion für die Entstehung eines postoperativen akuten Nierenversagens ist in der Literatur gut beschrieben (52, 60). Dies wird in dieser Studie bestätigt. Lagen das präoperative Cystatin C und das Kreatinin im Normbereich, trat ein ANV bei 9,7 % dieser Patienten auf. Lagen hingegen beide über der Norm, erlitten 44,6 % dieser Patienten ein ANV. Bei einem präoperativen Cystatin C-Wert über der Norm, aber einem normwertigen Kreatinin, trat ein ANV bei 32,4 % auf, im entsprechend umgekehrten Fall bei 20,6 %. Das relative Risiko ein ANV zu erleiden ist also rund 1,6-fach höher, wenn der Cystatin C-Wert über der Norm lag. Die Bedeutung der präoperativen Werte von Kreatinin und Cystatin C für das Risiko postoperativer Komplikationen wird unten diskutiert.

5.4.2 Non-okklusive Darmischämie (NOD)

Die Non-okklusive Darmischämie (NOD) ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation mit einer hohen Mortalitätsrate nach Herzthorax-Operationen. Die Diagnosestellung erfolgte bei symptomatischen Patienten mit Hilfe der Angiographie und den kürzlich publizierten angiographischen Diagnosekriterien (46). Gemäß diesen erlitten 8,0 % unserer Studienpopulation eine NOD.

Die in der Literatur befindlichen Studien stützen die Diagnose NOD auf unterschiedliche Kriterien: Auf das klinische Erscheinungsbild des Patienten, die Laborparameter, die Darstellung des Situs nach Laparotomie oder auf radiologische Hinweise, wobei das Spektrum vom konventionellen Röntgenbild bis hin zur angiographischen Darstellung des arteriellen Stromgebietes reicht. Diese Studien kommen auf NOD-Häufigkeiten von < 1 % (1, 9). Bis vor kurzem fehlte ein einheitliches System für die Diagnosestellung einer NOD. Dies führte zu unterschiedlichen Häufigkeiten der NOD in der Literatur. Die in dieser Arbeit erfolgte angiographische Diagnosestellung bzw. die Durchführung der Angiographie bei klinischem Verdacht auf eine mesenteriale Minderperfusion dürfte erklären, weshalb die Häufigkeit der NOD in unserem Patientenkollektiv (8,0 %) höher liegt als in vielen anderen Studien. Gleichzeitig wird durch die frühe Diagnose auch die Therapie früher eingeleitet, was einen positiven Einfluss auf die Mortalitätsrate haben dürfte, die mit rund 23,9 % unterhalb der in der Literatur angegebenen Rate von bis zu 90 % liegt (1, 32).

5.4.3 Postoperative Mortalität

Der Tod als die schwerwiegendste Komplikation kam in unserer Studienpopulation in 3,1 % der Fälle vor. Aufgrund dieser Mortalitätsrate ist eine statistische Auswertung, insbesondere bei der Bildung von Subgruppen ungünstig. Daher wurde neben der Mortalität ein kombinierter Endpunkt von NOD und / oder ANV und Tod eingeführt.

Die Assoziation von ANV und Mortalität fand sich in unserer Studie in 10,3 % der Fälle, in der Literatur sind vergleichbare Ergebnisse beschrieben (29, 38, 49). Dort findet sich auch, dass selbst eine geringgradige Verschlechterung der Nierenfunktion, ungeachtet der Definition des Nierenversagens, mit einer höheren Mortalitätsrate einhergeht (16, 33, 34, 56).

In unserer Studie erhöhte sich das Mortalitätsrisiko durch das Auftreten eines postoperativen ANV um das 9-fache.

Eine vergleichbare Assoziation ergab sich auch zwischen NOD und Tod, denn die NOD ging in unsere Studie mit einer Mortalitätsrate von 23,9 % einher. In der Literatur werden sogar Mortalitätsraten bis zu 90 % im Zusammenhang mit der NOD beschrieben (1, 32).

In unsere Studie war das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer NOD um das 35-fachen erhöht.

Die herausragende Bedeutung postoperativer Komplikationen für die Mortalität, wie sie in der Literatur bereits für das ANV vielfach beschrieben wurde, gilt somit wohl auch für die NOD.

5.4.4 Parameter des postoperativen Verlaufs

An postoperativen Verlaufsparemtern wurden in unserer Studie unter anderem die Beatmungsdauer und die Krankenhausaufenthaltsdauer untersucht.

Dabei stellte sich heraus, dass die Patienten ohne postoperative Nierenfunktionseinschränkung (AKIN 0) eine deutlich geringere durchschnittliche Beatmungs- und Aufenthaltsdauer (13,7 Std. bzw. 10,3 Tage) aufwiesen, als die Patienten mit AKIN-Stadium 1-3 (34,5 Std. – 48,8 Std. bzw. 14,4 – 15,3 Tage). Insbesondere die Patienten, bei denen ein dialysepflichtiges Nierenversagen postoperativ auftrat, lagen beide Verlaufsparemeter weit oberhalb der durchschnittlichen Werte der übrigen Studienpopulation (236,7 Std. vs. 33,0 Std. bzw. 20,1 Tage vs. 11,7 Tage) bzw. sämtlicher AKIN-Stadien. Der Zusammenhang von postoperativem Nierenversagen und der verlängerten Beatmungs- und Aufenthaltsdauer wurde bereits in der Literatur beschrieben (39).

Es scheint somit ein Einfluss der Nierenfunktion auf die hier benannten Verlaufsparemeter zu bestehen. Eine weitere Analyse zu diesem Thema findet sich weiter unten.

5.5 *Prädiktoren postoperativer Komplikationen*

5.5.1 Einfluss allgemeiner Parameter

Eines der Hauptziele der Studie war es, Risikofaktoren für postoperative Komplikationen nach einer elektiven kardiochirurgischen Operation zu identifizieren. Es ist bekannt, dass individuellen präoperativen Merkmale wie das Alter (66) aber auch die Vorerkrankungen dabei eine relevante Rolle spielen. Einerseits ergibt sich hieraus direkt ein perioperatives Mortalitätsrisiko,

das mit dem Alter zunimmt (66). Andererseits kann es durch Vorerkrankungen zu einer besonderen Anfälligkeit einzelner Organsysteme für Komplikationen kommen, z.B. eine vorbestehende Niereninsuffizienz als Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens. Auch in unserer Studie konnten diese Beobachtungen gemacht werden, denn die Patienten, die eine Komplikation erlitten (ANV, NOD oder Tod) waren in der Regel älter, hatten häufiger eine KHK in der Vorgeschichte, mussten sich häufiger einer koronararteriellen Bypass-Operation unterziehen oder wiesen eine eingeschränkte Nierenfunktion auf.

Das Alter konnte als unabhängiger Risikofaktor für alle Endpunkte identifiziert werden. Diese Patienten waren rund 10 Jahre älter als diejenigen, die weder ein ANV noch eine NOD erlitten oder verstarben. Übereinstimmend hierzu wurde von Parolari (52) das Alter als Risikofaktor für ein postoperatives ANV bei einem Patientenkollektiv, das mit dem unserer Studie vergleichbar ist, nachgewiesen. Lediglich in vereinzelt Studien wird das Alter nicht als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen ANV gesehen (15). Dies könnte u.a. an der Inzidenz des ANV liegen, die bedingt durch die eingeschlossenen Patienten und die Definition des ANV, mit weniger als 10% beschrieben wird (15).

Im Hinblick auf die Häufigkeit von Komorbiditäten wiesen präoperativ 88 % der Patienten eine arterielle Hypertonie und 86 % eine Herzinsuffizienz (meist NYHA III) auf. Diese Zahlen sind ähnlich denen in der Literatur entsprechender Populationen (30, 52). Trotz des gehäufteten Auftretens dieser Komorbiditäten sind sie nicht als relevante Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV, einer NOD oder des Todes in dieser Studie identifiziert worden.

Aufgrund des potentiellen Einflusses der Medikation auf die Entwicklung von postoperativen Komplikationen, wurden die gängigsten Wirkstoffgruppen erfasst. Interessanterweise erhielten präoperativ nur 66 % der Patienten einen Beta-Blocker, wenngleich über 42 % eine bekannte KHK, 88 % eine arterielle Hypertonie hatten und ca. 86 % an einer Herzinsuffizienz litten. Zum Vergleich: 92 % der Patienten hatten bei ihrer Entlassung einen Beta-Blocker auf ihrer Medikamentenliste.

Pathophysiologisch schlüssige Überlegungen bezüglich des Einflusses der Medikation auf Komplikationen, wie z.B. der Einfluss der ACE-Hemmer auf die Entwicklung eines ANV, wurden überprüft. Ein solcher konnte aber nicht nachgewiesen werden. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Ouzounian et al (50). Nur eins der von uns untersuchten Medikamente, nämlich die Statine, zeigten sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger negativer Risikofaktor für die NOD (p-Value 0,023). Dies wurde aber in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt. Alle anderen Medikamente waren keine unabhängigen Faktoren für postoperative Komplikationen.

Im Bezug auf die Operation schien beispielsweise die Indikation „Bypass“ mit dem Auftreten vieler Komplikationen assoziiert zu sein. In der univariaten Analyse konnte dies als Risikofaktor für das ANV und die NOD identifiziert werden (p-Value 0,007 bzw. 0,002), jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor in der Multivariat-Analyse. Patienten nach einer reinen Bypass-Operation erlitten ein ANV oder eine NOD in 31,0 % bzw. 11,3 % der Fälle, nach einer reinen Vitien-Operation in 26,3 % bzw. 7,0 % der Fälle. Ein Einfluss der Operationsindikation auf die Entstehung eines postoperativen ANV konnte anhand unsere Daten nicht nachvollzogen werden, wenngleich in der Literatur zum Teil andere Beobachtungen gemacht wurden (8, 47). Die Vergesellschaftung der NOD mit der KHK könnte möglicherweise durch Veränderungen im Gefäßsystem, z.B. im Sinne einer generalisierten Gefäßsklerose, erklärt werden. Ähnliche Beobachtung wurden bereits in der Literatur beschrieben (24). Interessanterweise hatten die Patienten, die sich einer Kombination aus Bypass- und Vitien-Operation unterzogen, eine höhere Komplikationsrate (43,4 % ANV und 15,6 % NOD) als die Patienten mit einem singulären Eingriff. Diese höhere Komplikationsrate ist wohl weniger der Operationsindikation oder der Operationstechnik geschuldet, als vielmehr der längeren Operations- und HLM-Zeit in dieser Gruppe von Patienten (Durchschnittszeiten: 202,3 min Operations-Dauer und 101,4 min HLM-Dauer vs. 158,5 min bzw. 173,2 min Operations-Dauer und 81,7 min bzw. 67,1 min HLM-Dauer). Aus Platzgründen wurde dies nicht ausführlich im Ergebnissteil gezeigt.

Anhand unserer Daten konnte das Auftreten einer Komplikation (ANV, NOD, Dialyse, Tod) in vielen Fällen als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer weiteren Komplikation identifiziert werden: Das ANV als unabhängiger Risikofaktor für die NOD, die Dialysepflicht und den Tod. Die NOD für das ANV, die Dialysepflicht und den Tod.

Die Patienten mit einem ANV hatten in 26,3 % der Fälle eine NOD vs. 0,9 % von den Patienten ohne ANV. Patienten, die eine NOD bekamen, hatten in 90 % der Fälle ebenfalls ein ANV. Bei den Patienten ohne NOD trat auch das ANV nur in 18,8 % der Fälle auf. Dieses Phänomen wurde bereits in der Literatur beschrieben, zum Beispiel bei Trompeter et al (66).

5.5.2 Einfluss der Nierenfunktion allgemein

Die präoperative Nierenfunktionsstörung per se stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung von Komplikationen dar (31, 49, 23). Vor allem ihre Bedeutung im Bezug auf die Entwicklung eines ANV wurde schon mehrfach in der Literatur beschrieben. Wenngleich die Nierenfunktion anhand unterschiedlicher Faktoren bemessen wurde (Serum-Kreatinin, Cystatin C, GFR) (31, 52, 60), wurde sie jedoch stets als Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen ANV identifiziert. Die Assoziation von erhöhten Cystatin C- und Kreatinin-Werten mit dem vermehrten Auftreten von postoperativem ANV findet sich bereits in der Literatur bei Parolari und Shlipak (52, 60). Auch in der multivariaten Analyse war die Nierenfunktion ein unabhängiger Faktor für unsere Endpunkte. Interessanterweise unterschieden sich aber die

Parameter bzw. Formeln in ihrer Bedeutung, so dass z.B. ein erhöhter Cystatin C-Wert hoch prädiktiv für das ANV war, wohingegen das Kreatinin in diesem Fall keinen unabhängigen Risikofaktor darstellte. Weiterhin war auffällig, dass die von uns berücksichtigten Formeln zur GFR Berechnung keinerlei prädiktorische Wertigkeit für unsere Endpunkte hatten. Unbestritten ist die Nierenfunktion relevant für die Entwicklung von Komplikationen, jedoch ist die Wertigkeit der Risikoabschätzung abhängig von dem jeweilig betrachteten Parameter bzw. der jeweiligen Formel.

5.5.3 Einfluss des Cystatin C, des Kreatinins und der eGFR-Werte

Im Zuge der binären logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die präoperativ erhobenen Parameter in unterschiedlichem Ausmaß Einfluss auf das vermehrte Auftreten postoperativer Komplikationen haben. Bezüglich der Entwicklung eines ANV ergaben sich für erhöhte Werte des Cystatin C und Kreatinins oder niedrige eGFR-Werte ein vergleichbar hohes Risiko. Hingegen ergab sich für die NOD nur beim erhöhten Cystatin C ein signifikantes Risiko. Daher erfolgte bewusst eine für das Alter und Geschlecht korrigierte Berechnung, um entsprechende Einflüsse ausschließen zu können. Auch andere Variablen, wie die Operationsindikation, wurden in das Rechenmodell integriert, ohne dass sich hierdurch am Ergebnis etwas änderte. Hieraus könnte der Schluss gezogen werden, dass der Einfluss eines erhöhten präoperativen Cystatin C-Wertes auf das Risiko postoperativer Komplikationen größer ist als bei anderen Parametern der renalen Funktion.

In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass bei der Einschätzung des ANV-Risikos das Cystatin C dem Kreatinin überlegen sei (20). Es lässt sich damit aber nicht aufzeigen, ob dies nicht auf die bessere Einschätzung der GFR zurückzuführen wäre. Dieser Gedanke wird durch unsere Beobachtung gestützt, dass Patienten, bei denen sowohl das Kreatinin als auch das Cystatin C erhöht vorlag, in 44,6 % der Fälle postoperativ ein ANV entwickelten. Die übereinstimmende Erhöhung dieser beiden Retentionsparameter könnte als Ausdruck einer sicherlich eingeschränkten GFR interpretiert werden, was einerseits die hohe Inzidenz eines ANV postoperativ erklärt, aber auch die entsprechende hohe prognostische Wertigkeit der gleichermaßen erhöhten Retentionswerte. Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien gemacht (54).

Um herauszufinden, welcher der präoperativ erhobenen renalen Parameter Patienten mit hohem Risiko für postoperative Komplikationen am besten identifizieren kann, wurden die Patienten anhand der renalen Parameter in Quartile eingeteilt. Hierbei zeigt sich, dass im höchsten Quartil des präoperativen Cystatin C das Risiko, ein ANV zu entwickeln, 7,4 mal höher lag als im niedrigsten, wohingegen der Unterschied bei eGFR und Kreatinin bei Faktor 0,7 bzw. 1,9 lag. Hierbei zeigt sich, wie wertvoll die Bestimmung der präoperativen Nierenfunktion auf der

Basis des Cystatin C ist, um gleichzeitig das postoperative Risiko eines ANV abschätzen zu können.

In gleicher Weise wurden auch das Risiko für eine NOD bzw. den kombinierten Endpunkt untersucht. Auch hierbei ergab sich für Patienten im höchsten Quartil des Cystatin C ein 2,8 und 7,3-fach erhöhtes Risiko eine NOD, bzw. den gemeinsamen Endpunkt zu entwickeln, verglichen mit dem niedrigsten Quartil. Das Risiko dieser Endpunkte lag auf der Basis von Kreatinin oder eGFR gerade bei Faktor 0,5 bis 2 zwischen den Quartilen. Eine gute Risikoabschätzung ist daher allenthalben auf der Basis des Cystatin C möglich, wobei insbesondere erhöhte Werte mit einem deutlich gesteigerten Risiko für Komplikationen einhergehen.

Die Beurteilung der prognostischen Wertigkeit des Cystatin C im Vergleich zum Kreatinin und der eGFR (MDRD) erfolgte anhand der AUC-Werte der ROC-Kurven. Erstaunlicherweise lag für das ANV nur die AUC des Cystatin C oberhalb des Wertes von 0,70 mit 0,746, verglichen mit 0,655 und 0,699 für das Kreatinin, bzw. die eGFR. Diese prognostische Überlegenheit des Cystatin C bestand auch bezüglich der NOD und des gemeinsamen Endpunktes, wenngleich wenigstens die eGFR AUC-Werte $> 0,7$ hierbei erreichten. Auch andere Studien konnten zeigen, dass das präoperativ gemessene Cystatin C, in seiner Vorhersagekraft für das postoperative ANV, dem Kreatinin oder der Kreatinin-Clearance überlegen ist (60, 53).

5.5.4 Einfluss auf die Mortalität

Die präoperative Nierenfunktion stellte sich in der multivariaten Analyse als ein unabhängiger Faktor für unsere Endpunkte dar. Insbesondere im Hinblick auf die Mortalität gab es einen interessanten Unterschied im Bezug auf die Nierenparameter bzw. deren Formeln. Das Kreatinin wurde in diesem Zusammenhang als einziger unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität detektiert, das Cystatin C war in diesem Fall ohne jede Bedeutung. Es liegt jedoch eine prognostische Bedeutung des präoperativen Cystatin C-Wertes, bezüglich des postoperativen ANV, der NOD oder des gemeinsamen Endpunktes vor und somit ist ein Einfluss des Cystatin C auf den klinischen Verlauf und die Mortalitätsrate nicht von der Hand zu weisen. Auf Grund der vereinfachten und genaueren Einschätzung der präoperativen Nierenfunktion mittels Cystatin C und die prognostische Aussagekraft für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen ergab sich die Überlegung, inwieweit gemeinsam mit anderen, prognostisch ähnlich günstigen Parametern, aus dem präoperativen Cystatin C-Wert, ein präoperativer Prognosescore für kardiochirurgische Patienten entwickelt werden kann.

Ein solcher Score existiert bereits, in Form des EuroSCORE I und seit 2012 in Form des EuroSCORE II. In der Herz-Thoraxchirurgie wird seit 1999 anhand des Euro-SCORE I die postoperative Frühmortalität abgeschätzt (47). Auf dieser Basis lag die erwartete Mortalität bei rund 8,6 %, verglichen mit einer tatsächlichen Mortalität von 3,1 %. In anderen Studien lag die berichtete Mortalität bei 2,2 % bis 18,8 % (25, 52), und auch dort lag die tatsächliche Mortalität

hinter der erwarteten zurück (3, 64). Die Diskrepanz der geschätzten und tatsächlichen Mortalität führte zur Entwicklung des EuroSCORE II (48).

Allerdings bleibt auch beim EuroSCORE II das Problem bestehen, dass die Berechnungen dieser Scores anhand von insgesamt 17 bzw. 19 Parametern nur mit Hilfe eines Computers möglich sind und, dass bei der Abschätzung der Frühmortalität, die Nierenfunktion fast keine Rolle spielt. Zudem wird beim EuroSCORE I lediglich ein Kreatininwert $> 3,8$ mg/dl als Maßstab einer schlechten Nierenfunktion genommen. Beim EuroSCORE II wird zwar etwas differenzierter die Clearance anhand der Cockcroft-Gault-Formel abgefragt, dennoch erscheint aufgrund der Basis dieser Arbeit die Frage erlaubt, ob die Bedeutung der präoperativen Nierenfunktion als prognostischer Parameter nicht in diesem Score unterbewertet ist.

Letztlich wurden die EuroSCORE I und II mit dem Ziel der Vorhersage der 30-Tagesmortalität, bzw. der Vergleichbarkeit zwischen den Kliniken entwickelt. Allerdings gibt es viele Studien, die diesen Scores auch eine gute prognostische Wertigkeit bei anderen Komplikationen zuschreiben (6, 45), insbesondere auch dem postoperativen Nierenversagen. Allerdings darf hierbei die Frage gestellt werden, weshalb man mühsam aus insgesamt 17 bzw. 19 Parametern, von denen nicht immer alle zur Verfügung stehen, z.B. wie ausgeprägt eine pulmonale Hypertonie auf der Basis des RVSP oder einer invasiven Messung ist, einen Score berechnen soll, wenn dies mit einem einzigen Blick auf einen Laborwert bereits ähnlich gut funktioniert? Dieser Aspekt und die Entwicklung eines einfachen Prognosescores u.a. auf der Basis des präoperativen Cystatin C-Wertes wurde im Rahmen einer weiteren Promotion aus unserer Arbeitsgruppe weiterverfolgt.

5.5.5 Einfluss der Nierenparameter auf die Verlaufsparemeter

Die Nierenparameter wurden als Risikoparameter für verschiedene postoperative Komplikationen detektiert. Es sollte auch deren Einfluss auf postoperative Verlaufsparemeter wie die Beatmungs- oder die Aufenthaltsdauer analysiert werden.

Es erfolgte eine lineare Regressionsanalyse, die einen signifikanten Einfluss der präoperativen Nierenfunktion auf die Aufenthaltsdauer und die Beatmungsdauer der Patienten zeigte. Bei der Unterscheidung der Nierenfunktionsbestimmung mittels Cystatin C, Kreatinin oder berechneter GFR an Hand der MDRD-Formel, zeigte sich, dass die Erhöhung des Cystatin C-Wertes um 1 einen deutlich größeren Einfluss auf die Beatmungsdauer hat als die des Kreatinins oder der eGFR. Insbesondere nach einer rechnerischen Korrektur um das Alter, das Geschlecht, die Operationsindikation und die Vorerkrankungen blieb dieser Einfluss für das Cystatin C bestehen. Der Einfluss des Kreatinins wurde dadurch deutlich geschmälert.

5.6 Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit

Die prädiktorische Wertigkeit des Cystatin C-Wertes für Komplikationen nach elektiven kardi-ochirurgischen Eingriffen ist sehr gut. Allerdings stellt sich die Frage, ob durch eine erneute Bestimmung der Retentionswerte innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ die prognostische Aussagekraft des Kreatinins oder des Cystatin C noch gesteigert werden könnten.

Diese Überlegung geht zurück auf eine Arbeit von Lassnig et al (33), in der ein postoperativer Anstieg des Kreatinins mit einem vermehrten Auftreten eines ANV und einer höheren Mortalität assoziiert war. Dieses Ergebnis findet sich auch in unserer Arbeit. Die Veränderungen des Kreatinins zwischen dem präoperativen und dem innerhalb der ersten 24 Stunden erhobenen Wert, dargestellt als Delta-Kreatinin, und dessen Einteilung in Quartile weist ebenso darauf hin, dass die Höhe des Anstiegs des Kreatinins mit dem Auftreten eines ANV sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. In der ROC-Analyse ergab sich aber kein relevanter Unterschied zwischen dem prädiktiven Wert des präoperativen Kreatinins und der Kombination dieses Wertes mit der Differenz für die Vorhersage eines ANV (AUC steigt von 0,655 auf 0,699). Ganz Ähnliches zeigte sich für die prädiktiven Werte für die Vorhersage einer NOD (AUC 0,693 auf 0,731) oder dem kombinierten Endpunkt (AUC 0,667 auf 0,699).

In der Summe ist die prognostische Wertigkeit eines präoperativen Kreatininwertes für verschiedene Komplikationen nur bedingt ausreichend. Auch durch die Kombination mit einem frühen postoperativen Wert ergibt sich keine wesentliche Steigerung der prognostischen Wertigkeit.

Nach dem gleichen Prinzip wurden all diejenigen Patienten, bei denen sowohl ein präoperativer, wie auch ein Wert des Cystatin C innerhalb der ersten 24 postoperativ vorlag, untersucht. Es zeigte sich auch hier bei einem hohen Anstieg des Cystatin C-Wertes eine Zunahme der Mortalität und des Risikos für ein ANV oder eine NOD. Interessanterweise zeigte sich diese Zunahme ebenfalls in dem ersten Quartil, so dass sich kein linearer, sondern ein U-förmiger Zusammenhang zwischen den Delta-Cystatin C-Werten und den postoperativen Komplikationen ergibt. Die Studie von Spahillari et al (61) kommt zu dem Schluss, dass ein Anstieg des postoperativen Kreatinins besser ein ANV detektiert als ein Anstieg des Cystatin C. Diese Schlussfolgerung wird durch unsere Ergebnisse bestätigt. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Delta-Kreatinins und dem Auftreten eines ANV. Dagegen zeigt sich ein U-förmiger Zusammenhang zwischen der Höhe des Delta-Cystatin C und dem Auftreten eines ANV. Bleibt die Frage zu klären, wie dieser unterschiedliche Zusammenhang zwischen dem Delta-Kreatinin bzw. Delta-Cystatin C und dem ANV zustande kommt.

Betrachtet man die Tabelle 26, so zeigt sich, dass die Patienten in dem ersten Delta-Cystatin C-Quartil einen durchschnittlichen präoperativen Cystatin C-Wert von 1,53 mg/dl hatten. In dem gleichen Quartil lag der durchschnittliche Kreatininwert lediglich leicht oberhalb der Norm bei 1,2 mg/dl. Unter Hinzunahme der postoperativen Mittelwerte ergab sich eine Abnahme des

Cystatin C von prä- zu postoperativ um 27,8 %, wohingegen das Kreatinin lediglich eine Abnahme von 16,7 % zu verzeichnen hat. Es ergibt sich eine Differenz von 10 %.

Eine mögliche Interpretation könnte sein, dass die Patienten des ersten Delta-Cystatin C-Quartils bereits präoperativ nierengeschädigt waren und, dass dieser Zustand nur mit Hilfe des Cystatin C zu detektieren war. Dies würde auch die starke Häufigkeit an postoperativen ANV erklären. Das präoperative Kreatinin vermochte diese Nierenfunktionseinschränkung nicht in diesem Ausmaß zu zeigen. Dies beruhte wahrscheinlich auf den Patientencharakteristika, denn die Patienten des ersten Quartils waren älter, leichter und hatten folglich einen geringeren Muskelanteil.

Das verdeutlicht noch einmal, wie wichtig die korrekte präoperative Einschätzung der Nierenfunktion ist, denn das hohe Risiko für ein ANV in dem ersten Cystatin C-Quartil wäre bereits mit dem präoperativ bestimmten Cystatin C abzuschätzen gewesen.

Als weiteres Ergebnis zeigt sich, dass die prognostische Wertigkeit des präoperativen Cystatin C-Wertes nicht durch das Delta-Cystatin C verbessert werden kann. Vielmehr kommt es sogar zu einer Abnahme der AUC von Werten von 0,746 bis 0,769 auf Werte von 0,470 bis 0,567. Dies erklärt sich aus der u-förmigen verlaufenden Assoziation zwischen der Höhe des Delta-Cystatin C und dem Auftreten von Komplikationen.

Vor diesem Hintergrund erscheint eine postoperative Messung des Cystatin C bedeutungslos, da für den einzelnen Patienten weder eine Vorhersage aus der Differenz zum präoperativen Wert abgeleitet werden kann, noch sich die prognostische Aussagekraft des präoperativ gemessenen Wertes erhöhen lässt.

Vor dem Hintergrund der hohen Kosten für die Bestimmung von Cystatin C im Vergleich zum Kreatinin, erscheint es ratsam, keine wiederholten Messungen des Cystatin C durchzuführen. Vielmehr besteht gemäß den Ergebnissen unserer Studie der größte Nutzen in der einmaligen präoperativen Cystatin C-Bestimmung zur Einschätzung der Nierenfunktion des Patienten. Durch die gleichzeitige präoperative Bestimmung des Kreatinins kann im Verlauf die Änderung der Nierenfunktion anhand des sehr kostengünstig zu bestimmenden Kreatinins beurteilt werden. Auf diesem Weg wird sichergestellt, dass die Nierenfunktion präoperativ richtig eingeschätzt wird, was schon für die Applikation und gegebenenfalls Dosisanpassung von Medikamenten wichtig ist. Zudem werden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erkannt, bzw. deren erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abboud B, Daher R, Boujaoude J (2008) Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery. *World J Gastroenterol* 14:5361-5370
2. Abuelo JG (2007) Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357:797-805
3. Asimakopoulos G, Al-Ruzzeh S, Ambler G et al (2003) An evaluation of existing risk stratification models as a tool for comparison of surgical performances for coronary artery bypass grafting between institutions. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:935-941
4. Barrett AJ (1985) The cystatins: small protein inhibitors of cysteine proteinases. *Prog Clin Biol Res* 180:105-116
5. Benedetto U, Angeloni E, Luciani R et al (2010) Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: does rhabdomyolysis play a role? *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:464-470
6. Biancari F, Vasques F, Mikkola R et al (2012) Validation of EuroSCORE II in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg* 93:1930-1935
7. Bingol H, Akay HT, Iyem H et al (2007) Prophylactic dialysis in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *Ther Apher Dial* 11:30-35
8. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R et al (1998) Cystatin C- a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 101:875-881
9. Bolcal C, Iyem H, Sargin M et al (2005) Gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: sixteen years of experience. *Can J Gastroenterol* 19:613-617
10. Boldt J, Brenner T, Lehmann A et al (2003) Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 75:906-912
11. Botev R, Mallie JP, Couchoud C et al (2009) Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:899-906
12. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE (2012) Mannitol increases renal blood flow and maintains filtration fraction and oxygenation in postoperative acute kidney injury: a prospective interventional study. *Crit Care* 16:R159
13. Clark RA, Gallant TE (1984) Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum. *AJR Am J Roentgenol* 142:555-562
14. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41
15. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD et al (1999) Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 14:1158-1162
16. Edwards M, Sidebotham D, Smith M et al (2005) Diagnosis and outcome from suspected mesenteric ischaemia following cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 33:210-217
17. Ende N (1958) Infarction of the bowel in cardiac failure. *N Engl J Med* 258:879-881

18. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T et al (2010) Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int* 78:1305-1311
19. Filler GM (2011) The challenges of assessing acute kidney injury in infants. *Kidney Int* 80:567-568
20. Fliser D, Ritz E (2001) Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 37:79-83
21. Friedman M, Byers SO, Abrahm PM (1948) Renal clearance of allantoin as a measure of glomerular filtration rate. *Am J Physiol* 155:278-281
22. Fotopoulos A, Bokharhli JA, Tsiouris S et al (2006) Comparison of six radionuclidic and non-radionuclidic methods for the assessment of glomerular filtration rate in patients with chronic renal failure. *Hell J Nucl Med* 9:133-140
23. Groesdonk HV, Klingele M, Schlempp S et al (2013) Risk factors for nonocclusive mesenteric ischemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145:1603-1610
24. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M et al (2003) Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clin Chem* 49:1223-1225
25. Hashemzadeh K, Hashemzadeh S, Dehdilani M (2012) Risk factors and outcomes of acute renal failure after open cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 20:275-280
26. Helin I, Axenram M, Grubb A (1998) Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 49:221-225
27. Holt S, Moore K (2000) Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 8:72-76
28. Kaleya RN, Boley SJ (1992) Acute mesenteric ischemia: an aggressive diagnostic and therapeutic approach. *Can J Surg* 35:613-623
29. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP et al (1998) Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 44:1535-1539
30. Keller T, Messow CM, Lubos E et al (2009) Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 30:314-320
31. Kim MY, Jang HR, Huh W et al (2011) Incidence, risk factors, and prediction of acute kidney injury after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ren Fail* 33:316-322
32. Klotz S, Vestring T, Rotker J et al (2001) Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 72:1583-1586
33. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al (2004) Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 15:1597-1605

34. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M et al (2008) Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 36:1129-1137
35. Lebreton G, Merle S, Inamo J et al (2011) Limitations in the inter-observer reliability of EuroSCORE: what should change in EuroSCORE II? *Eur J Cardiothorac Surg* 40:1304-1308
36. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-470
37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150:604-612
38. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI (1996) The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Jama* 275:1489-1494
39. Li XH, Xiao F, Li Y et al (2009) Investigations of influential factors of acute renal injury after coronary artery bypass grafting. *Beijing Da Xue Xue Bao* 41:554-557
40. Lock G, Scholmerich J (1995) Non-occlusive mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterology* 42:234-239
41. Loef BG, Epema AH, Smilde TD et al (2005) Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 16:195-200
42. Manche A, Casha A, Rychter J et al (2008) Early dialysis in acute kidney injury after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7:829-832
43. Marwyne MN, Loo CY, Halim AG et al (2011) Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C in overweight and obese subjects. *Med J Malaysia* 66:313-317
44. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31
45. Mihajlovic B, Nicin S, Susak S et al (2011) Correlation between EuroSCORE and intensive care unit length of stay after coronary surgery. *Med Pregl* 64:46-50
46. Minko P, Groesdonk H, Stroeder J et al (2012) A Scoring System for the Assessment of Angiographic Findings in Non-Occlusive Mesenteric Ischemia (NOMI). *Rofo* 184:805-809
47. Nashef SA, Roques F, Michel P et al (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16:9-13
48. Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al (2012) EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 41:734-744
49. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ et al (2000) Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med* 26:565-571

50. Ouzounian M, Buth KJ, Valeeva L et al (2012) Impact of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor use on clinical outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 93:559-564
51. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR (2004) Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 30:1873-1881
52. Parolari A, Pesce LL, Pacini D et al (2012) Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg* 93:584-591
53. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ et al (2011) Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 22:147-155
54. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S et al (2011) Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *Jama* 305:1545-1552
55. Roques F, Nashef SA, Michel P et al (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15:816-822
56. Ryckwaert F, Boccara G, Frappier JM et al (2002) Incidence, risk factors, and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med* 30:1495-1498
57. Segarra A, de la Torre J, Ramos N et al (2011) Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2411-2420
58. Shannon JA, Smith HW (1935) The Excretion of Inulin, Xylose and Urea by Normal and Phlorizinized Man. *J Clin Invest* 14:393-401
59. Shannon JA (1935) The Renal Excretion of Creatinine in Man. *J Clin Invest* 14:403-410
60. Shlipak MG, Coca SG, Wang Z et al (2011) Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 58:366-373
61. Spahillari A, Parikh CR, Sint K et al (2012) Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 60:922-929
62. Sterner G, Bjork J, Carlson J et al (2009) Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol* 43:242-249
63. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI et al (2007) Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 18:2749-2757
64. Tran DT, Dupuis JY, Mesana T et al (2012) Comparison of the EuroSCORE and Cardiac Anesthesia Risk Evaluation (CARE) score for risk-adjusted mortality analysis in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 41:307-313

65. Trimarchi H, Muryan A, Martino D et al (2012) Creatinine- vs. cystatin C-based equations compared with 99mTcDTPA scintigraphy to assess glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *J Nephrol* 25:1003-1015
66. Trompeter M, Brazda T, Remy CT et al (2002) Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol* 12:1179-1187
67. Vieira JM Jr., Castro I, Curvello-Neto A et al (2007) Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 35:184-191
68. Widyastuti Y, Stenseth R, Pleym H et al (2012) Pre-operative and intraoperative determinants for prolonged ventilation following adult cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 56:190-199
69. Wijeyesundera DN, Karkouti K, Beattie WS et al (2006) Improving the identification of patients at risk of postoperative renal failure after cardiac surgery. *Anesthesiology* 104:65-72
70. Wychowski MK, Kouides PA (2012) Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother* 46:e10
71. Zeidan A, Faltas B, Streiff M (2012) Dabigatran etexilate: what do hospitalists need to know? *J Hosp Med* 7:262-269

7 Publikationen / Dank

Posterpräsentation: Büscher V, Groesdonk H, Beyse M, Speer T et al (2012) Identifikation von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor kardiochirurgischen Eingriffen zur Risikostratifizierung: Welcher Parameter ist im Alltag hilfreich? 4.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Hamburg im Oktober 2012

Beyse M, Groesdonk H, Büscher V, Speer T et al (2012) Schwankungen der Retentionswerte in den ersten 24 Stunden nach kardiochirurgischem Eingriff als Risikomarker für ein postoperatives Nierenversagen. 4.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Hamburg im Oktober 2012

Büscher V, Igna D, Glanemann M (2014) Prophylaktische Sperroperation nach Sugiura bei rezidivierender Magenfundusvarizenblutung. 22. Wissenschaftliche Jahrestagung Saarländische Chirurgenvereinigung e. V in Saarbrücken im Januar 2014

Artikel: Speer T, Groesdonk HV, Zapf B, Büscher V et al (2014) A single preoperative FGF-23 measurement is a strong predictor of outcome in patients undergoing elective cardiac surgery: prospective observational study. manuscript ID: heartjnl-2014-306675, under review (Stand vom 24.08.2014)

Klinge M, Speer T, Büscher V, Beyse M et al (2014) Cystatin-C seems to be more beneficial in assessment of renal function and in prognosis of complications in patients undergoing cardiac surgery compared to estimations based on creatinine. manuscript ID: JTCVS-14-1369, under review (Stand vom 31.08.2014)

Hiermit möchte ich meinem Betreuer Dr. med M. Klinigele für seine Unterstützung und seine konstruktive Kritik danken, mit deren Hilfe die Arbeit zu dem geworden ist, was sie heute ist.

Ein Dank gebührt auch Dr. med. H. Groesdonk, der uns während der klinischen Studie mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Dr. T. Speer bedanken, der die Datenbank zur Erfassung der Patientendaten entworfen hat und bei der statistischen Auswertung half.

Auch möchte ich mich bei Prof. Dr. S. Wagenpfeil und Dipl.-Statistikerin G. Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Ein weiterer Dank geht an die Arbeitsgruppe mit der ich zusammen den klinischen Teil der Studie betreut habe. Nur durch die verantwortungsvolle Arbeit von allen konnte die Durchführung dieser Studie gelingen.

Als letztes möchte ich meiner Familie und insbesondere meinem Freund danken, dass sie mich die ganze Zeit unterstützt und in schwierigen Phasen wieder aufgebaut haben und ohne die diese Arbeit niemals vollendet worden wäre.